

ET

R.47

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2002年1月24日 (24.01.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/06237 A1

(51)国際特許分類: C07D 213/85, 401/04, 401/10, 401/12, 405/04, 405/12, 417/04, 409/04, A61K 31/44, 31/4409, 31/443, 31/4436, 31/4439, 31/4709, 31/196, 31/506, 31/5377, 31/4549, 31/4427, 31/497, A61P 13/06, 13/10

Chikashi [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP01/06136

(74)代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22)国際出願日: 2001年7月16日 (16.07.2001)

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ: 特願2000-216982 2000年7月18日 (18.07.2000) JP

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 原田博規 (HARADA, Hironori) [JP/JP], 四月朔日晋 (WATANUKI, Susumu) [JP/JP], 宅和知文 (TAKUWA, Tomofumi) [JP/JP], 川口賛一 (KAWAGUCHI, Kenichi) [JP/JP], 岡崎利夫 (OKAZAKI, Toshio) [JP/JP], 平野雄介 (HIRANO, Yuusuke) [JP/JP], 畠藤 親 (SAITO, A1

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: MEDICINE COMPRISING DICYANOPYRIDINE DERIVATIVE

(54)発明の名称: ジシアノピリジン誘導体からなる医薬

(57)Abstract: A 3,5-dicyanopyridine derivative or a salt thereof. The compound exhibits excellent activity of opening the maxi-K channel and bladder smooth muscle contracting activity based on the maxi-K opening activity, and thus can be used in the treatment of frequent urination and urinary incontinence.

(57)要約:

優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用、及び当該作用に基づく膀胱平滑筋収縮作用を有し、頻尿、尿失禁の処置に用いることができる化合物の提供。3,5-ジシアノピリジン誘導体又はその塩。

WO 02/06237 A1

## 明細書

## ジシアノピリジン誘導体からなる医薬

## 技術分野

本発明は、3,5-ジシアノピリジン誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物、高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、膀胱平滑筋弛緩剤及び頻尿、尿失禁治療剤、並びに、新規な3,5-ジシアノピリジン誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩に関する。

## 背景技術

Kチャネルは細胞の静止膜電位や活動電位の発生に重要な役割を果たしており、Kチャネルの開口は細胞膜を過分極させることにより細胞の興奮性を抑制して、平滑筋弛緩作用を発現することが知られている (J.Urol., 154, 1914-20, 1995)。

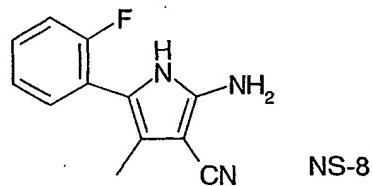
高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル(maxi-Kチャネル若しくはBKチャネルともいう)は細胞内Ca濃度の上昇、膜の脱分極を感じて開口するカルシウム感受性Kチャネルの1つであり、広く生体内に分布して興奮性の負のフィードバック系として重要な機能を担っている (Am.J.Physiol., 291, C9-C34, 1996)。そのためmaxi-Kチャネルを開口する薬剤は、平滑筋においては弛緩作用を、あるいは神経細胞においては過度の神經興奮の抑制作用を発現することで、様々な臓器機能保護作用、臓器機能改善作用を示すことが期待される。

その中でも特に膀胱平滑筋はmaxi-Kチャネル阻害剤であるカリブドトキシン及びイペリオトキシンに対する感受性が高いことが知られており (J.Pharmacol.Exp.Ther., 259(1), 439-443, 1991)、maxi-Kチャネルを開口する薬剤は高い膀胱選択性を示す頻尿・尿失禁の治療薬として期待できる。

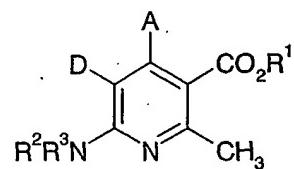
本発明の化合物はmaxi-Kチャネル開口する作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャル

を過分極することで、例えば平滑筋の弛緩作用または神経興奮の抑制作用を介して、高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スpasム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛の軽減、特に膀胱不安定性の治療、例えば頻尿・尿失禁、夜尿症の予防及び／又は治療に有用である。

maxi-K チャネル開口薬については、以下の構造のピロール誘導体である NS-8 がラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用を示し、その作用に対しカリブドトキシンが阻害作用を発現し、更に麻酔ラット律動性膀胱収縮を消失させ、膀胱の最大収縮圧に影響を与えることなく膀胱容量を増大させた旨が報告されている（日本泌尿器科学会雑誌、89(2), 138, 1998）。



また、JP8-67670 号公報には、以下に示す 4-フェニル-6-アミノニコチン酸誘導体が maxi-K チャネル調節剤として開示され、脳疾患の処置に有用であることが記載されている。



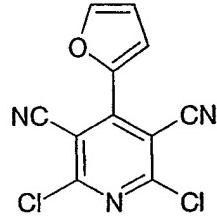
(式中、D はニトロ又はシアノを表す。その他の記号については、該公報を参照のこと。)

この他、EP477819 及び EP617023 のベンズイミダゾール誘導体、WO94/22807 及び WO96/06610 のピリジン誘導体、WO96/2547 のチオピラノピリジン誘導体、EP698597 のシクロヘキサジエン誘導体、EP758649 のピラン誘導体、WO98/04135 の含窒素 5員環誘

導体、WO98/16222 のインドール誘導体、WO98/23273 及び WO99/09983 のキノリン誘導体、WO99/07669 及び WO99/07670 のアントラニル酸誘導体が maxi-K チャネル開口薬として報告されているが、3,5-ジシアノピリジン誘導体についての報告はない。

一方、3,5-ジシアノピリジン誘導体としては、WO01/25210 に 2-アミノ-3,5-ジシアノ-4-アリール-6-スルファニルピリジン誘導体が、アデノシン受容体リガンドとして開示され、心血管系疾患、泌尿生殖器系疾患、呼吸器系疾患、炎症及び神経系炎症疾患、糖尿病特に膵臓における糖尿病、神經変性疾患、疼痛、肝纖維症及び肝硬変の予防及び／又は治療に有用であると記載されている。

また、特公昭 48-24726 号公報には、下記の構造の 3,5-ジシアノピリジン誘導体が駆力ビ剤、殺虫剤、除草剤、駆ダニ剤、駆線虫剤及び微生物撲滅剤、ことに殺バクテリア剤の作用物質として使用することができる記載されている。



また、J. Chin. Chem. Soc. (Taipei) (2000), 47(2), 347-350.、Eur. J. Med. Chem. (1998), 33(11), 887-897.、Recl. Trav. Chim. Pays-Bas (1994), 113(1), 35-9.、Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. (1984), 19(6), 555-7.には、3,5-ジシアノピリジン誘導体の合成法又は3,5-ジシアノピリジン誘導体の合成中間体としての使用について記載されている。

さらに、Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. (2000), 163, 29-40.、Chem. Commun. (Cambridge) (2000), (18), 1775-1776.、Mendeleev Commun. (2000), (3), 114-115.、Russ. Chem. Bull. (2000), 49(2), 348-354.、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2000), 97(11), 6073-6078.、Russ. J. Org. Chem. (1999), 35(9), 1377-1384.、Chin. Pharm. J. (Taipei) (1999), 51(5), 313-318.、Mendeleev Commun. (2000), (1), 7-9.、J. Am. Chem. Soc. (2000), 122(8), 1572-1579.、J. Am. Chem. Soc. (2000), 122(8), 1580-1588.、Z. Naturforsch., B: Chem. Sci. (1999), 54(9), 1205-

1209.. Mendeleev Commun. (1999), (4), 166-167.. Heterocycl. Commun. (1999), 5(2), 179-182.. J. Heterocycl. Chem. (1999), 36(2), 481-483.. J. Serb. Chem. Soc. (1999), 64(1), 9-18.. AIP Conf. Proc. (1998), 450(SCIFI 97: Conference on Scintillating Fiber Detectors), 14-24.. J. Prakt. Chem./Chem.- Ztg. (1998), 340(7), 676-678.. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.) (1998), 34(2), 188-194.. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.) (1998), 34(1), 96-101.. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.) (1998), Volume Date 1997, 33(12), 1430-1437.. Rev. Roum. Chim. (1998), 43(2), 163-170.. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.) (1998), Volume Date 1997, 33(11).. Russ. J. Org. Chem. (1997), 33(7), 1014-1017.. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.) (1998), Volume Date 1997, 33(7), 793-798.. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.) (1997), 33(5), 587-595.. Russ. Chem. Bull. (1997), 46(11), 1909-1911.. Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.) (1998), Volume Date 1997, 33(7), 871-872.. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1997), (21), 3285-3290.. J. Chem. Res., Synop. (1997), (9), 312-313.. Bioorg. Med. Chem. (1997), 5(8), 1543-1553.. Heterocycl. Commun. (1997), 3(4), 371-380.. Tetrahedron (1997), 53(23), 7911-7916.. Monatsh. Chem. (1997), 128(1), 29-35.. Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1996), 62(11-12), 61-66.. Dokl. Akad. Nauk (1997), 352(5), 636-640.. Heteroat. Chem. (1997), 8(1), 1-6.. Khim. Geterotsikl. Soedin. (1996), (8), 1099-1103.. Khim. Geterotsikl. Soedin. (1996), (8), 1094-1098.. Tetrahedron (1996), 52(31), 10497-10506.. Khim. Geterotsikl. Soedin. (1996), (1), 67-73.. Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim. (1996), (4), 938-942.. Tetrahedron (1996), 52(3), 1011-26.. Bull. Soc. Chim. Fr. (1995), 132(9), 920-4.. Natl. Acad. Sci. Lett. (India) (1995), Volume Date 1995, 18(1&2), 15-16.. Monatsh. Chem. (1995), 126(6/7), 663-71.. Tetrahedron (1995), 51(2), 635-48.. Zh. Org. Khim. (1994), 30(4), 581-7.. Aswan Sci. Technol. Bull. (1994), 15 108-19.. Tetrahedron (1994), 50(22), 6705-14.. Heterocycles (1994), 38(6), 1299-305.. J. Heterocycl. Chem. (1994), 31(1), 49-52.. Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1993), 326(12), 959-61.. Synth. Commun. (1993), 23(18), 2605-9.. Corros. Sci. (1993), 34(5), 779-84.. J. Heterocycl. Chem. (1992), 29(7), 1693-702.. Gazz. Chim. Ital. (1992), 122(8), 299-303.. Z. Naturforsch., B: Chem. Sci. (1992), 47(10), 1438-40.. EP476607.. Z. Naturforsch., B: Chem. Sci. (1992), 47(4), 572-8.. Bull. Fac. Sci., Assiut Univ. (1991), 20(2), 43-53.. Bull. Fac.

Sci., Assiut Univ. (1991), 20(2), 135-40.. Monatsh. Chem. (1991), 122(12), 1035-45.. Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (1991), (7), 1643-6.. J. Chem. Res., Synop. (1991), (7), 178-9.. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. (1991), 55(1-4), 175-83.. J. Chem. Res., Synop. (1991), (5), 116-17.. Zh. Obshch. Khim. (1990), 60(12), 2750-5.. Arch. Pharmacal Res. (1990), 13(3), 274-7.. DE3905238.. Orient. J. Chem. (1989), 5(4), 273-80.. J. Chem. Res., Synop. (1990), (6), 186-7.. DD275688.. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. (1990), 48(1-4), 281-4.. Indian J. Chem., Sect. B (1990), 29B(4), 322-5.. J. Chem. Res., Synop. (1990), (5), 136-7.. Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) (1990), 56(1), 65-9.. Zh. Org. Khim. (1989), 25(6), 1323-30.. Zh. Org. Khim. (1989), 25(3), 622-8.. J. Prakt. Chem. (1988), 330(5), 817-13.. Zh. Org. Khim. (1988), 24(4), 854-61.. Acta Pol. Pharm. (1987), 44(1), 32-41.. J. Chem. Eng. Data (1988), 33(2), 218-19.. Gazz. Chim. Ital. (1987), 117(7), 385-9.. Zh. Obshch. Khim. (1987), 57(4), 959-61.. Z. Naturforsch., B: Chem. Sci. (1987), 42(1), 107-11.. Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem. (1986), 41B(6), 781-3.. Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (1986), (1), 153-9.. Heterocycles (1985), 23(12), 3107-10.. Liebigs Ann. Chem. (1986), (9), 1639-44.. Heterocycles (1985), 23(8), 2013-17.. Drug Chem. Toxicol. (1977) (1985), 8(3), 171-82.. Chem. Ber. (1985), 118(6), 2198-207.. An. Quim., Ser. C (1984), 80(3), 268-72.. Heterocycles (1985), 23(1), 93-8.. Synthesis (1984), (8), 679-81.. DD210262.. An. Quim., Ser. C (1983), 79(3), 368-72.. Zh. Obshch. Khim. (1983), 53(5), 1187-8.. J. Heterocycl. Chem. (1982), 19(5), 1021-4.. Zh. Org. Khim. (1982), 18(11), 2421-5.. DD150894.. Synthesis (1982), (4), 320-2.. Deposited Doc. (1981), VINITI 1509-81, 12 pp. Avail.: VINITI.. Monatsh. Chem. (1981), 112(8-9), 973-85.. Monatsh. Chem. (1981), 112(11), 1271-7.. Synthesis (1981), (7), 529-30.. Synthesis (1981), (7), 531-3.. Bull. Chem. Soc. Jpn. (1981), 54(3), 787-9.. An. Quim., Ser. C (1980), 76(1), 68-9.. Indian J. Chem., Sect. B (1980), 19B(2), 151-2.. Pol. J. Chem. (1979), 53(10), 2121-7.. Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (1979), 312(6), 478-86.. An. Quim. (1978), 74(4), 648-50.. Synthesis (1978), (9), 681-2.. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1978), (6), 549-53.. An. Quim. (1977), 73(11), 1359-62.. Afinidad (1978), 35(354), 138-40.. Proc. R. Ir. Acad., Sect. B (1977), 77B(19-47), 533-8.. Yakugaku Zasshi

(1977), 97(9), 1022-33., J. Org. Chem. (1977), 42(21), 3410-13., An. Quim. (1976), 72(11-12), 926-30., PL72750, An. Quim. (1974), 70(12), 951-8., Acta Pol. Pharm. (1974), 31(3), 271-8., J. Org. Chem. (1974), 39(25), 3735-8., J. Org. Chem. (1974), 39(12), 1685-8., Indian J. Chem. (1973), 11(12), 1315-16., Aust. J. Chem. (1973), 26(11), 2567-9., DE2206506, Acta Pol. Pharm. (1972), 29(6), 545-53., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972), (23), 2946-50., Chem. Pharm. Bull. (1972), 20(7), 1544-50., Ind. Chim. Belge (1968), 33(5), 449-54., J. Chem. Soc. C (1968), (10), 1252-8., J. Chem. Soc. C (1968), (8), 960-6., An. R. Soc. Esp. Fis. Quim., Ser. B (1967), 63(6), 691-702., Rev. R. Acad. Cienc. Exactas, Fis. Nat. Madrid (1966), 60(1), 35-144.にも 3,5-ジシアノピリジン誘導体についての報告がある。

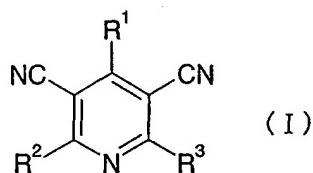
しかし、これらの化合物と「高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬」「膀胱平滑筋弛緩剤」「頻尿、尿失禁治療剤」との関係については全く報告されていない。

maxi-K チャネル開口薬としては前述の公報記載の化合物が知られているが、更に優れた maxi-K チャネル開口薬、及び当該作用に基づく頻尿、尿失禁の治療剤の創製は、医療上の重要な課題である。

### 発明の開示

本発明者らは、maxi-K チャネルを開口する化合物につき銳意研究を行ったところ、3,5-ジシアノピリジン誘導体が優れた maxi-K チャネル開口作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明によれば一般式 (I) で示されるいづれかの 3,5-ジシアノピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル (maxi-K チャネル) 開口薬、膀胱平滑筋弛緩剤又は頻尿、尿失禁治療剤が提供される。



(式中、

$R^1$  は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、又は、置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環を表し、

$R^2$ 、 $R^3$ は、同一又は異なって、-O-R⁴、-S(O)<sub>n</sub>-R⁴、-N(-R⁴)-R⁵、-NHCO-R⁵、-NHS(O)<sub>n</sub>-R⁵、-NHCON(-R⁴)-R⁵、-N(CO-R⁵)<sub>2</sub>、ハロゲン原子又は置換基を有していてもよいヘテロアリールを表し、

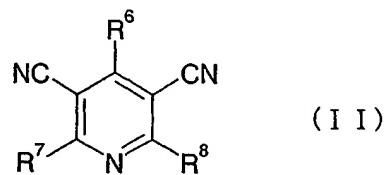
$R^4$  は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、又は、置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環を表し、

$R^5$  は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、シクロアルキル、-低級アルキル-O-低級アルキル、-低級アルキル-O-アリール、-低級アルキル-アリール基、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、或いは、 $R^4$  と  $R^5$  は隣接するN原子と一体となって、5乃至6員飽和ヘテロ環またはヘテロアリール環を形成してもよい。

$n$  は、0、1又は2を表す。)

本発明の3,5-ジシアノピリジン誘導体はピリジン環の3位と5位にシアノ基が置換した点に構造上の特徴を有し、maxi-Kチャネルに対する開口作用を有する点に薬理上の特徴を有する。

また、本発明によれば、一般式(I I)で示される3,5-ジシアノピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が提供される。



(式中、

$R^6$ は、フェニル、2-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-アミノフェニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル、キノリン-7-イル、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、チオフェン-2-イル又はチオフェン-3-イルを表し、

$R^7$ 、 $R^8$ は、同一又は異なって、-O- $R^9$ 、-S(O)<sub>m</sub>- $R^9$ 、-N(-R<sup>9</sup>)-R<sup>10</sup>、-NHCO-R<sup>10</sup>、-NHS(O)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>、-NHCON(-R<sup>9</sup>)-R<sup>10</sup>、-N(CO-R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、ハロゲン原子又は置換基を有していてもよいヘテロアリールを表し、

$R^9$ は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、又は、置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環を表し、

$R^{10}$ は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、シクロアルキル、-低級アルキル-O-低級アルキル、-低級アルキル-O-アリール、-低級アルキル-アリール基、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表す。或いは、 $R^9$ と $R^{10}$ は隣接するN原子と一体となって、5乃至6員飽和ヘテロ環またはヘテロアリール環を形成してもよい。

$m$ は、0、1又は2を表す。

但し、

$R^6$ がフェニルのとき、

$R^7$ はメトキシ、2-(2-アミノ-3-フェニルプロピオニルオキシ)エトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-アミノメチルフェノキシ又はピリジン-3-イルメチルオキシであり；

$R^6$ がフェニルであり、 $R^7$ がメトキシのとき、 $R^8$ は2-ヒドロキシエチルアミノ又はメトキシカルボニルメチルアミノであり；

$R^6$ がフェニル、2-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル又は4-アミノフェニルであり、 $R^7$ が-S-R<sup>9</sup>でかつ $R^9$ がN-オキシドピリジニルメチルでないとき、

$R^8$ はNH<sub>2</sub>を除き；

$R^6$ がベンジルのとき、

2-アミノ-4-ベンジル-6-エトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを除き；

$R^6$ がチオフェン-2-イルのとき、

$R^7$ はメトキシ又は2-ヒドロキシエチルスルファニルであり；

$R^6$ がチオフェン-3-イルのとき、

2-アミノ-6-スルファニル-4-(チオフェン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを除く。)

また、一般式(I I)で示される化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩のうち、好ましくは、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、2-[[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]エチル(S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノート、

2-アミノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、

2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロピラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、  
2-アミノ-6-メトキシ-4-チオフェン-2-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-チオフェン-3-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]-4-チオフェン-2-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-アミノフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
N-(3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-チオフェン-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド、  
2-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
メチル [(3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ]アセタート、  
2-アミノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-イソプロポキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-ベンジル-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-シクロヘキシルメチル-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

リル、

2-アミノ-6-(2-アミノメチルフェノキシ)-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アリルオキシ-6-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニ  
トリル、  
2-アミノ-4-ベンジル-6-[(ピリジン-3-イルメチル)スルファニル]ピリジン-3,5-ジカルボニ  
トリル、  
2-アミノ-4-ベンジル-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカル  
ボニトリル、  
2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-{[(1-オキシドピリジン-3-イル)メチル]スルファニル}  
ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニ  
トリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピリジン-4-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニ  
トリル、  
2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカ  
ルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-[(1-オキシドピリジン-3-イル)メトキシ]ピリジン-3,5-  
ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-(ブタ-3-エン-1-イルオキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニ  
トリル、  
2-ジアセチルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]プロピオンアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロ

アセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]イソブチルアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-フェニルプロピオンアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-フェノキシアセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-フェニルアセトアミド、

1-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]ヘキサンアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]チオフェン-2-カルボキサミド、

メチル N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]オキサマート、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

2-アミノ-6-メトキシ-4-キノリン-7-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]ナフタレン-2-カルボキサミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]フラン-2-カルボキサミド、

[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イルカルバモイル]メチルアセタート、

2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-メトキシプロピオンアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-ジメチルアミノアセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-ピリジン-3-イルプロピオニアミド若しくは  
(R)-N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-フェニルプロピオニアミド、  
又はそれらの製薬学的に許容される塩であり、さらに好ましくは、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]エチル (S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノアート、  
2-アミノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、  
2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロピラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシ  
アセトアミド若しくは

N-[3,5-ジシアノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-2-  
メトキシアセトアミド、

又はそれらの製薬学的に許容される塩である。

また、本発明によれば、一般式(I I)で表されるいずれかの化合物又はそれらの製  
薬学的に許容される塩、好ましくは、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]エチル (S)-2-アミノ-3-フ  
エンニルプロパンオート、

2-アミノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニト  
リル、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピリジン-3,5-ジカルボ  
ニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、

2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニト  
リル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセト  
アミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシア  
セトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロピラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシ  
アセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、  
2-アミノ-6-メトキシ-4-チオフェン-2-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-チオフェン-3-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]-4-チオフェン-2-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(4-アミノフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
N-(3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-チオフェン-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミド、  
2-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
メチル [(3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-2-イル)アミノ]アセタート、  
2-アミノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-イソプロポキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-ベンジル-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-シクロヘキシルメチル-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-(2-アミノメチルフェノキシ)-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アリルオキシ-6-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-ベンジル-6-[(ピリジン-3-イルメチル)スルファニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-4-ペンジル-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-フェニル-6-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-{[(1-オキシドピリジン-3-イル)メチル]スルファニル}ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピリジン-4-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-ペンジルスルファニル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-[(1-オキシドピリジン-3-イル)メトキシ]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-アミノ-6-(ブタ-3-エン-1-イルオキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
2-ジアセチルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]プロピオニアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]イソブチルアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-フェニルプロピオニアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-フェノキシアセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-フェニルアセト

アミド、

1-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]ヘキサンアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]チオフェン-2-カルボキサミド、

メチル N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]オキサマート、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド、

2-アミノ-6-メトキシ-4-キノリン-7-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]ナフタレン-2-カルボキサミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]フラン-2-カルボキサミド、

[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イルカルバモイル]メチルアセタート、

2-ペンジルオキシ-N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-メトキシプロピオンアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-ジメチルアミノアセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-3-ピリジン-3-イル

プロピオンアミド若しくは

(R)-N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-フェニルプロピオンアミド、

又はそれらの製薬学的に許容される塩、さらに好ましくは、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]エチル (S)-2-アミノ-3-フェニルプロパンオート、

2-アミノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、

2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、  
N-[3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロピラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド若しくは

N-[3,5-ジシアノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、

又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物、高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、膀胱平滑筋弛緩剤、頻尿、尿失禁治療剤が提供

される。

一般式（I）または（II）で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の基の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とはC<sub>1-6</sub>のアルキルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル又はイソプロピル等のこれらの構造異性体であり、好ましくはC<sub>1-4</sub>のアルキルであり、更に好ましくはメチル又はエチルである。

「低級アルケニル」とは、C<sub>2-6</sub>のアルケニルであり、具体的にはエテニル、1-プロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル又は2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは2-プロペニルである。

「低級アルキニル」とは、C<sub>2-6</sub>のアルキニルであり、具体的にはエチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル又は2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは2-プロピニル又は2-ブチニルである。

「シクロアルキル」とは3乃至8員環炭化水素であり、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「アリール」とはC<sub>6-14</sub>の単環乃至三環の芳香環であって置換基を有していてもよく、具体的にはフェニル、ナフチル、アントラニル、フェナンスリル基等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

「ヘテロアリール」とは環原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至8員環の単環乃至三環式芳香環であって、置換基を有していてもよく、具体的には、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、

チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、トリアゾリル、テトラゾリル基等の単環ヘテロアリール；インドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、ナフチリジニル、1,3-ベンゾジオキシル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル基等の二環式ヘテロアリールが挙げられる。

「5乃至6員飽和ヘテロ環」とは、具体的にはピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等が挙げられる。

「環状アミノ」とは、具体的にはモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、メチルピペラジニル、ピロリジニル等が挙げられる。

本明細書において、「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよい低級アルケニル基」、「置換基を有していてもよい低級アルキニル基」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」又は「置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環基」における置換基とは、これらの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に置換基は1乃至3個有していてよい。

R<sup>1</sup>の「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の置換基として好ましくは、ハログン原子；シクロアルキル；置換基を有していてもよいアリール；置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環基；置換基を有していてもよいヘテロアリール；-O-アリール；-O-ヘテロアリール；-NH<sub>2</sub>；-NH-低級アルキル；-N-ジ-低級アルキル；環状アルキル；-OH；-O-低級アルキル；-S-低級アルキルが挙げられる。また、これらの置換基が2つ以上アルキル基に置換しても良い。

R<sup>1</sup>の「置換基を有していてもよいアリール基」「置換基を有していてもよいヘテロアリール」「置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環」「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基として好ましくは、ハログン原子；低級アルキル；-OH；-O-低級アルキル；ニトロ；-NH<sub>2</sub>；-NH-低級アルキル；-N-ジ-低級アルキル；環状

アミノ；-CO<sub>2</sub>H；-低級アルキル-CO<sub>2</sub>H；-CO-低級アルキル；-低級アルキル-アリール；-低級アルキル-CO<sub>2</sub>-低級アルキル；-CO<sub>2</sub>-低級アルキル；-S-低級アルキル；-SO-低級アルキル；-SO<sub>2</sub>-低級アルキル；-NHCO-低級アルキル；-NHSO<sub>2</sub>-低級アルキル；-NHCO-環状アミノ；又は-O-低級アルキル-O-基；ヘテロアリール；が挙げられ、これらの基中の低級アルキルはハロゲン原子；-OH；-NH<sub>2</sub>；-NH-低級アルキル；又は-N-ジ-低級アルキル基；-COOHで置換されていてもよく、との環の環原子とともに新たな環を形成し、縮合環を形成してもよい。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>の「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよい低級アルケニル基」の置換基として好ましくは、ハロゲン原子；-OH；-O-低級アルキル；-O-アラルキル；-OCO-低級アルキル；-OCO-置換基を有していてもよい低級アルキル-NH<sub>2</sub>；-COOH；-COO-低級アルキル；-NH<sub>2</sub>；-NH-低級アルキル；-N-ジ-低級アルキル；-NHCO-置換基を有していてもよい低級アルキル-NH<sub>2</sub>；-SO-低級アルキル；-SO<sub>2</sub>-低級アルキル；置換基を有していてもよいアリール；置換基を有していてもよいヘテロアリール；置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環が挙げられ、これらの置換基中の-NH<sub>2</sub>基は-COO-低級アルキル又は-COO-低級アルキル-アリール基で更に置換されていてもよく、或いは、1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル基を形成してもよい。

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>の「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール」、「置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環」の置換基として好ましくは、ハロゲン原子；-NH<sub>2</sub>；-NH-低級アルキル；-N-ジ-低級アルキル；環状アミノ；低級アルキル；-COOH；-COO-低級アルキル；低級アルキル-NH<sub>2</sub>；が挙げられる。これらの基中の低級アルキルはハロゲン原子；-OH；-NH<sub>2</sub>；-NH-低級アルキル；又は-N-ジ-低級アルキル基；で置換されていてもよく、との環の環原子とともに新たな環を形成し、縮合環を形成してもよい。

本発明化合物は、置換基の種類によっては二重結合やアミド結合等に基づく幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、

あるいは混合物をも包含する。また、本発明化合物は不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

また、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも包含される。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解等により又は生理学的条件下で本発明化合物の-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH 等の官能基に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog.Med., 5, 2157-2161, 1985. や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻分子設計 163-196. に記載の基が挙げられる。

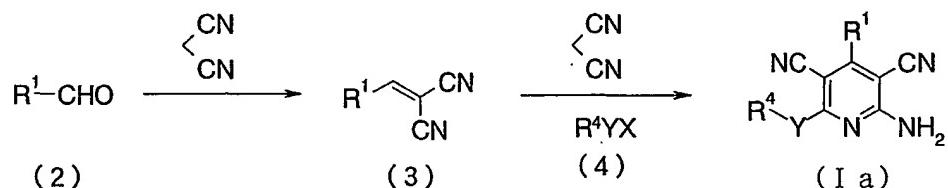
さらに本発明化合物は、置換基の種類により酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグロミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学的に許容されうる塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

### 製造法

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合があり、このような官能基としてはアミノ基、水酸基、カルボキシリル基等が挙げられる。そ

これらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

(第一製法)



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>は前述の意味を示す。XはNa、K又はLi原子を、YはO又はSを示す。)

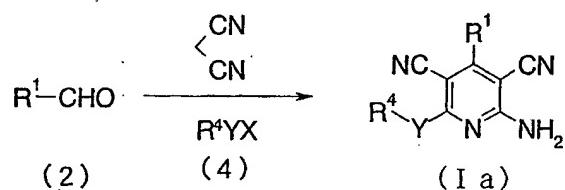
本発明化合物のうち、一般式(I a)で表される化合物は、一般式(2)で表されるアルデヒド体から一般式(3)で表されるジシアノエチレン体を経て製造できる。

反応対応量のアルデヒド体(2)とマロノニトリル、或いは過剰モルを用い、無溶媒或いは、水、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、エーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン(MEK)、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム等、反応に不活性な溶媒中で行うことによって、ジシアノエチレン体(3)が得られる。反応溶媒は、特にアルコールと水の混合溶媒が好ましい。また、反応対応量のグリシンなどのアミノ酸、酢酸アンモニウムなどの塩、ピペリジンなどの有機塩基及びその酢酸塩を触媒として用いるのが好ましく、その中でも特にグリシンが好ましい。反応温度は室温乃至加温下で行い、室温が好ましい(W S Emerson, T M Patrick Jr, J.Org.Chem., 14, 790, 1949, J B Bastus, Tetrahedron Lett., 955, 1963等)。

得られたジシアノエチレン体(3)とマロノニトリルと一般式(4)で表されるアルコキシド又はチオアルコキシドを反応対応量あるいは過剰量用い、無溶媒あるいは水、

DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、塩化メチレン、ジクロロエタン等反応に不活性な溶媒中又はアルコキシド若しくはチオアルコキシドに対応するアルコール中で反応を行うことによって、化合物(I a)が得られる。溶媒として特にアルコールが好ましく、反応温度は室温乃至加温下で行い、室温が好ましい(W J Middleton, V A Engelhardt et al., J.Am.Chem.Soc., 80, 2832, 1958, Fuentes L, Soto J L et al., Heterocycles, 23(1), 93, 1985等)。

(第二製法)

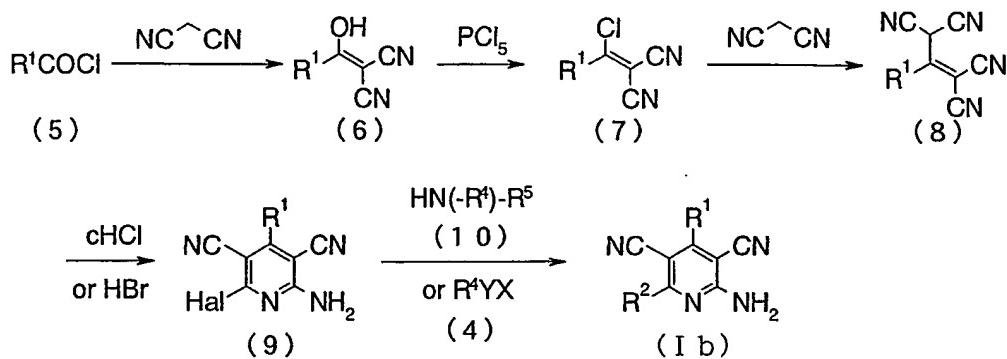


(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>は前述の意味を示す。XはNa、K又はLi原子を、YはO又はSを示す。)

本発明化合物のうち、一般式(I a)で示される化合物は、一般式(2)で示されるアルデヒド体からも直接製造できる。

アルデヒド体(2)に対し2等量のマロノニトリルと3等量の一般式(4)で示されるアルコキシド又はチオアルコキシド、或いは過剰モルを用い、無溶媒あるいは水、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、塩化メチレン、ジクロロエタン等反応に不活性な溶媒中又はアルコキシド若しくはチオアルコキシドに対応するアルコール中で反応を行うことによって、化合物(I a)が得られる。溶媒として特にアルコールが好ましく、反応温度は室温乃至加温下で行い、室温が好ましい(A S Alvarez-Insua, M Lora-Tamayo, J L Soto, J.Heterocycl.Chem., 7, 1305, 1970等)。

(第三製法)



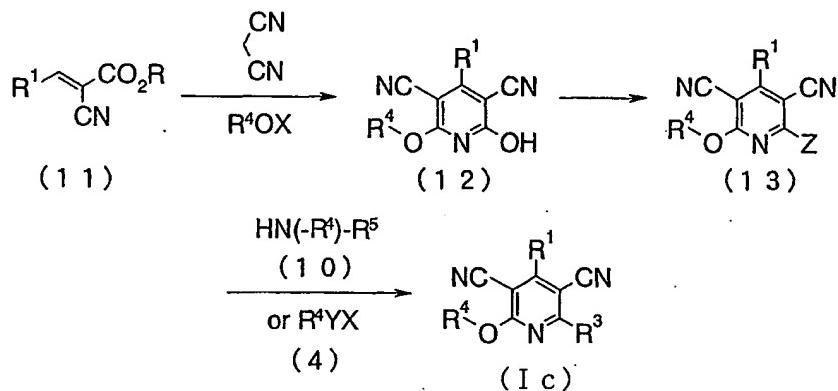
(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ は前述の意味を示す。 $\text{Hal}$ はBr又はCl原子を、XはNa、K又はLi原子を、YはO又はS原子を示す。)

本発明化合物のうち、一般式(I b)で示される化合物は以下の工程により製造できる。

一般式(5)で表される酸クロリドとマロノニトリルを、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基及び、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の有機アンモニウム塩存在下反応させ、一般式(6)で示されるヒドロキシジシアノエチレン体を得る。ヒドロキシジシアノエチレン体(6)に対して、無溶媒またはクロロホルム等の反応に不活性な溶媒中、五塩化リン等のクロロ化剤を作用させ、一般式(7)で示されるクロロ体を得る。クロロ体(7)をアルコールなどの反応に不活性な溶媒中、ナトリウムアルコキシドなどのアルコキサイドを用いマロノニトリルと反応させ、一般式(8)で示されるテトラシアノ体とした後、アセトンなどの反応に不活性な溶媒中、濃HClまたは濃HBrを反応させ一般式(9)で示されるハロピリジン体とする。ハロピリジン体(9)と等量または過剰量の一般式(10)で示されるアミンまたは一般式(4)で表されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドに、無溶媒或いは、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で、場合により炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基を加え、反応を行う。

また、特にR<sup>1</sup>が水素の場合、酸クロリド（5）をオルト蟻酸エチルにかえて同様の反応を行う（J.Am.Chem.Soc., 2832, 1958, ibid., 2815, 1958, J.Org.Chem., 5379, 1988, Synthesis, 8, 679, 1984 等）。

（第四製法）



（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前述の意味を示す。Rは低級アルキル基、好ましくはメチル又はエチルを、XはNa、K又はLi原子を、YはO又はS原子を、Zはハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシを示す。）

本発明化合物のうち、一般式（I c）で示される化合物は以下の工程により製造できる。

一般式（12）で表されるヒドロキシピリジン誘導体は、Synthesis, p.681, 1978.に準じる方法で製造することができる。すなわち、一般式（11）で表されるシアノ酢酸エステル誘導体とマロノニトリルを、アルコール中アルコキシドと室温または加熱下反応させることにより合成できる。ヒドロキシピリジン誘導体（12）に対し、無溶媒又は塩化メチレン等の反応に不活性な溶媒中、オキシ塩化リン等を用いたハロゲン化、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等を用いたスルホニル化等を行うことによって、一般式（13）で示される化合物が合成される。化合物（13）と等量または過剰量の一般式（10）で示されるアミン又は一般式（4）で表されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドに、無溶媒あるいはDMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性

な溶媒中で、場合により炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基を加え、反応を行う。

(第五製法)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前述の意味を示す。)

本発明化合物(I)は一般式(I d)で表されるジヒドロピリジン体からも製造できる。

第一乃至第四製法において主生成物または副生成物としてジヒドロピリジン体(I d)が生成した場合、DMF、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で、二酸化マンガン等の酸化剤で酸化することにより、化合物(I)が得られる(Alvarez C, et. al., Synth.Commun, 21(5), 619, 1991等)。

また、上記第一乃至第五製法により製造された化合物に対して、常法による適当な官能基変換等を行うことにより本発明化合物を製造することができる。

常法による適当な官能基変換等の例としては、既述のProtective Groups in Organic Synthesis(第3版)に記載のカルボキシル基、水酸基、アミノ基、メルカプト基等の保護反応及び脱保護反応；アシリ化；スルホニル化；等の他、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基と、ハロゲン、スルホニルオキシ基等を有するアルキル化剤を用いるアルキル化；メタクロロ過安息香酸等の酸化剤による硫黄原子の酸化；sandmeyer反応を用いたアミノ基のハロゲノ基、水酸基等への変換；酢酸、濃塩酸等を用いた、ピリジン2位及び／又は6位に置換した低級アルキル-O-基の脱低級アルキル化；オキシ塩化リン等を用いた、ピリジン2位及び／又は6位に置換した水酸基のハロゲン化；適宜炭酸カリウム、アルカリ金属低級アルコキシド、水素化ナトリウム等の塩基を用いることができる、ピリジン2位及び／又は6位に置換したハロゲン、低級アルキル-O-、低級アルキル

-SO<sub>2</sub>-、低級アルキル-SO<sub>2</sub>-等のアルコール、チオアルコール、アミンによる置換；パラジウム担持炭素等を用いるニトロ基等の還元；フッ化カリウム等を用いるフルオロ基以外のハロゲンのフッ素置換；Curtius反応を用いたカルボキシル基のアミノ基への変換；等を挙げることができる。これらの反応は「実験化学講座 第4版」（丸善株式会社、1990-1992年）に記載の方法を適用して行うことができる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理的性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。

また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料化合物を用いることにより製造することもできる。

### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル(maxi-Kチャネル)開口作用を有するため、これに基づき膀胱平滑筋弛緩作用を有し、頻尿、尿失禁等の治療薬として有用であり、さらには、高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スpasム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛の軽減の予防及び／又は治療に有用である。

本発明化合物は摘出したラット膀胱標本自発収縮阻害作用を有し、当該阻害作用はmaxi-Kチャネル遮断薬として知られるカリブトキシン又はイベリオトキシンで遮断さ

れることから、本発明化合物の作用が maxi-K チャネル開口作用に基づくことが確認され、また、本発明化合物の薬理作用は、以下の方法により確認された。

#### ＜ラット摘出膀胱標本収縮阻害作用＞

実験にはSD系雄性ラット（9～13週齢）を使用した。エーテル麻酔下に放血致死後、膀胱を摘出した。摘出した膀胱は直ちに37℃に保持したKlebs-Henseleit液（NaCl 118.4, KCl 4.7, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, glucose 11.1[mM], 95%O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>混合ガスにて通気）中で洗浄後、Klebs-Henseleit液を満たしたペトリ皿上で縦約10 mm幅約2 mmの縦方向の条片標本を作成した。標本の両端をセルフィンを介して綿糸で結紮し、片側をバス下部へ、他方をFDピックアップへ固定、Klebs-Henseleit液を満たしたオルガンバス内に垂直に懸垂した。操作完了後、各条片に1.0 gの静止張力を負荷した後1.5～2時間放置して標本を安定させた。次にオルガンバス内の最終K<sup>+</sup>イオン濃度が15 mMになるように、KCl溶液を添加することにより収縮を惹起させた。その後更に約1～2時間放置して標本を安定させた後に実験を開始した。平滑筋の収縮はFDピックアップを介して等尺性に測定し、その出力信号をひずみ応力アンプを介して増幅の後、ペンレコーダーにてチャートを連続記録した。また同時にアナログ／デジタル信号変換装置を介して各解析対象となる収縮波形を磁気データとしてパーソナルコンピューターに取得した後、解析ソフトによりその収縮下面積を算出した。実験開始直後の5分間の収縮を、被験薬投与前値（100%対照値）とした。次に被験薬を30分間隔でバス内に投与し、それぞれ投与25分からの5分間の収縮を解析に供した。被験薬は公比3または10で低用量から累積的に投与した。被験薬の作用は投与前値（100%対照値）に対して50%抑制する用量として表した。また被験薬の最高用量による収縮波形の取得を終了後、maxi-Kチャネルの選択的遮断剤であるカリブドトキシン又はイベリオトキシンをオルガンバス内終濃度が100 nMとなるように投与し、被験薬の作用が遮断されうるか否かを観察した。

実施例	ラット摘出膀胱標本収縮阻害作用 IC <sub>50</sub> / μM
1	0.15
3	0.23
6	1.3
11	0.41
12	0.41
15	2.8
20	0.11
58	1.4
150	1.3
151	1.0
263	0.042
NS-8 (参考)	1.1

以上のように、本発明化合物はラット摘出膀胱標本収縮の抑制作用を有していた。

また、これらの作用がカリブドトキシン又はイペリオトキシンの投与により遮断されたことにより、本発明化合物の膀胱平滑筋収縮抑制作用が maxi-K チャネル開口作用を介したものであることが確認された。

#### ＜ヒト膀胱由来培養細胞の<sup>86</sup>Rb流出に対する作用＞

本実験は Daniel ら (Journal of Pharmacological Methods, 25, 185-193, 1991) により記載された方法に従いわずかに変更して行った。実験にはヒト膀胱由来培養細胞 (HTB-9) を使用した。本細胞は Monen らにより、maxi-K チャネルが豊富に存在することが確認されている (J.Membrane Biol., 161, 247-256, 1998)。本細胞を 10% のウシ胎児血清を含有する RPMI-1640 培地の入った 96-ウェル培養皿上で、細胞が密になるように培養した。次に、培地を吸引除去し、K の同族元素である <sup>86</sup>Rb を 1 μCi/ml で含有する RPMI-1640 培地を 100 μl / well となるように添加した。18~24 時間後、細胞をインキュベーション溶液 (HEPES-緩衝化塩溶液 : HBS, HEPES 20, NaCl 137, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl<sub>2</sub> 0.6, グルコース 7.7 [mM] からなる) でよく洗浄した。次に試験物質の存在下または非存在下で 0.3 μM のカルシマイシン (A23187)、DMSO を含むインキュベーション溶液を 200 μl / well となるように添加した。30 分後にインキュベーション溶液をピ

ペットで回収し、更に新しいインキュベーション溶液を  $150 \mu\text{l}/\text{well}$  で添加、洗浄したものと混合し、細胞内から上清中に流出した  $^{86}\text{Rb}$  を完全に回収した（溶液 1）。次に細胞内に残存する  $^{86}\text{Rb}$  を回収した。すなわち NaOH 水溶液（0.1 M）を  $0.175 \mu\text{l}/\text{well}$  で添加し 15 分間ミキサーで良く混合して細胞を破壊した後、HCl 水溶液（0.1 M）を  $0.175 \mu\text{l}/\text{well}$  で添加することでこれを中和し、ピペットで全て回収した（溶液 2）。溶液の回収にはいずれも 96-well 培養皿（白色）を用い、これを計数容器とした。計数容器に含まれる  $^{86}\text{Rb}$  の量を液体シンチレーションカウンターで測定した。細胞内より流出した  $^{86}\text{Rb}$  の増加は、 $\left[ \text{溶液 1 中の放射活性 cpm} \right] / \left( \left[ \text{溶液 1 中の放射活性 cpm} \right] + \left[ \text{溶液 2 中の放射活性 cpm} \right] \right) \times 100 (\%)$  として計算した。被験薬により増加した上記の  $^{86}\text{Rb}$  の流出量が 60% となる用量を計算し、被験薬の活性とした。

その結果、本発明化合物は、ヒト膀胱由来培養細胞からの  $^{86}\text{Rb}$  流出を強力に増加させた。以上の結果から、本発明化合物はヒト膀胱細胞の maxi-K チャネル開口作用を有していることが示された。

#### ＜ウレタン麻酔ラットの律動的膀胱収縮に対する作用＞

SD 系雌性ラット（約 300 g）を使用した。ウレタン麻酔（1.2 g / kg、腹腔内投与）、自発呼吸下に、外尿道から膀胱内にカテーテルを挿入した。他端は三方活栓を介して、圧力トランスデューサーおよびインフュージョンポンプに連結した。また、右総頸動脈に血圧測定用カテーテルを挿入した。律動的な膀胱収縮が誘発されるまで、約 38 °C に加温した生理食塩水を  $4.2 \text{ ml} / \text{hr}$  の速度で膀胱内に注入した。膀胱内圧の変化は連続的にレコーダーに記録した。律動的膀胱収縮が安定した後、0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁した試験化合物を、あらかじめ十二指腸に装着したカテーテルを介して投与した。評価項目は膀胱収縮頻度（10 分毎）、膀胱収縮力および平均血圧とし、試験化合物投与後 2 時間まで観察した。

実施例	膀胱収縮頻度阻害 max % inhibition / %	膀胱収縮頻度 50%阻害持続時間 / min. (10mg / kg i.d.)
3	97	39
6	65	39
11	87	27
12	77	31
15	89	36
20	86	40
58	93	46
150	81	30
151	71	26
252	78	32
263	69	23

本発明化合物はウレタン麻酔ラットの平均血圧及び膀胱収縮力に変化を及ぼすことなく、以上のように膀胱収縮頻度の抑制作用を有していた。

これらの結果から、本発明化合物は頻尿治療剤及び／または尿失禁治療剤として有用であると言える。

以上の結果から、本発明化合物は膀胱平滑筋の maxi-K チャネル開口作用を有し、頻尿、尿失禁治療薬として有用であることが示された。

本発明化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人 1 人当たり、1 日につき 1~1000 mg、好ましくは 50~200 mg の範囲で 1 日 1 回から数回に分け経口投与されるか又は成人 1 人当たり、1 日につき 1~500 mg の

範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シリップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもで

きる。

### 発明を実施するための最良の形態

次に、実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 参考例 1

ベンズアルデヒド 10ml の EtOH-水(7:3)100ml 溶液に、マロノニトリル 6.5g とグリシン 0.1g を加え、室温で 6 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶を EtOH-水(7:3)で洗浄後、減圧下乾燥し、13.1g のベンジリデンマロノニトリルを得た。

参考例 1 と同様にして参考例 2～7 の化合物を得た。

#### 参考例 8

4-アミノメチル安息香酸 5.0g のジオキサン-水(1:1)40ml 溶液に室温で、 $\text{NaHCO}_3$  6.0g、ジターシャリーピチルジカーポネート 7.6g のジオキサン 20ml 溶液を順に加え室温で 4 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、塩酸水で中和することで析出する固体を濾過し、減圧下乾燥し、8.0g のカルボン酸体を得た。カルボン酸体 0.85g の THF10ml 溶液に氷冷下で、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 0.60g を加え、50°Cで 40 分間攪拌した。得られる溶液に氷冷下で  $\text{N},\text{O}$ -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.43g、トリエチルアミン( $\text{Et}_3\text{N}$ )0.7ml を順に加え室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル( $\text{EtOAc}$ )で抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去する事によって得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで 0.98g のアミド体を得た。アミド体 0.98g の THF10ml 溶液に-78°Cで、水素化アルミニウムリチウム 0.12g を加え同温で 40 分間攪拌した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  2.0g を加え、室温まで昇温し 3 時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下溶媒を留去する事によって 0.76g の 4-ホルミルベンジルカルバミン酸 ターシャリー(t-)ピチルエステルを得た。

#### 参考例 9

3-プロモベンジルアミン塩酸塩 2.0g のジオキサン-水 20ml(1:1)溶液に室温で、

$\text{NaHCO}_3$  1.5g、ジ  $t$ -ブチルジカーボネート 2.2g のジオキサン 10ml 溶液を順に加え室温で 1 日間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することで、3.0g のプロモ体を得た。プロモ体 3.0g の THF 30ml 溶液に-78°C で 1.5M ブチルリチウム-ヘキサン溶液 14ml を加え、同温で 30 分間攪拌した。得られる溶液に DMF 1.7ml の THF 10ml 溶液を-78°C で加え、-15°C まで 1.5 時間かけて昇温した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、EtOAc で抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去する事によって得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで 0.89g の 3-ホルミルベンジルカルバミン酸  $t$ -ブチルエステルを得た。

#### 参考例 1 0

マロノニトリル 9.0g に室温で、オルトギ酸エチル 13.5ml とピリジン(Py)5.6ml を加え、120°C で 30 分間攪拌した。室温まで放冷し EtOH を加え析出した結晶をろ取りし、10.2g の 1,1,3,3-テトラシアノプロペンピリジン塩を得た。この化合物 6.2g のアセトン 50ml 溶液に氷冷下、濃塩酸(c-HCl)20ml を加え 50°C で一晩攪拌した。析出した結晶をろ取りし、得られた結晶を EtOH で洗浄後、減圧下乾燥し、4.47g の 2-アミノ-6-クロロピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 参考例 1 1

4-ヒドロキシベンゾニトリル 2.0g の DMF 20ml 溶液に氷冷下、炭酸カリウム 2.8g、臭化ベンジル 2.2ml を順に加え室温で 1 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え EtOAc で抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去する事によって 4-ベンジルオキシベンゾニトリルを得た。この化合物 3.7g の THF 40ml 溶液に氷冷下、1M  $\text{BH}_3\text{-THF}$  の THF 溶液 20ml を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を氷浴につけ冷却し、MeOH 10ml を加え、加熱還流下 30 分間攪拌した。さらに反応液を氷浴につけ冷却し、c-HCl 2.0ml を加え、加熱還流下 30 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、析出する固体を濾取することによって 4-ベンジルオキシベンジルアミン塩酸塩を得た。4-ベンジルオキシベンジルアミン塩酸塩 1.28g のジオキサン-

水 30ml(1:1)溶液に室温で、NaHCO<sub>3</sub> 0.65g、ジ t-ブチルジカーボネート 1.3g のジオキサン 5.0ml 溶液を順に加え室温で 4.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去する事で 4-ベンジルオキシベンジルカルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。この化合物 1.96g の酢酸エチル 20ml 溶液に氷冷下、10%パラジウム担持炭素(Pd/C)0.20g を加え、常圧水素下、室温で一晩攪拌した。反応液を濾過し、減圧下溶媒を留去する事によって得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで 1.21g の 4-ヒドロキシベンジルカルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。

参考例 1 1 と同様にして参考例 1 2、1 3 の化合物を得た。

#### 参考例 1 4

3-カルボキシベンズアルデヒド 6.0g の 29%アンモニア水溶液 40ml に 0°C で 40%グリオキサール水溶液 11.6g を加えた。室温に昇温後、16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し c-HCl にて pH7.0 まで中和し、析出した粗結晶を濾取した。水、EtOH で洗浄し 5.3g の 3-(1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸 (<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.31(1H,brs), 7.17(2H,s), 7.57(1H,t), 7.89(1H,dt), 8.17(1H,td), 8.55(1H,d).) を得た。

この化合物 500mg の DMF 溶液 10ml に室温で 1,1'-カルボニルジイミダゾール 646mg を加えた。室温に昇温後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 520mg、Et<sub>3</sub>N 1.0ml を加えて攪拌した。水 10ml を加え EtOAc にて抽出した。有機層を飽和食塩水(brine)にて洗浄し、硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)にて乾燥後、溶媒を留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し 600mg の 3-(1H-イミダゾール-2-イル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.31(3H,s), 3.56(3H,s), 7.04(1H,s), 7.27(1H,s), 7.48-7.52(3H,m), 8.16(1H,m), 8.31(1H,s).) を得た。

この化合物 3.4g の THF 20ml の溶液に 0°C で水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL; 1M in toluene) 29ml を加えた。2 時間攪拌後更に DIBAL(1M in toluene) 8ml を加え更に 2 時間攪拌した。1M HCl 水溶液(aq.) 5ml を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を brine にて洗浄し、MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後、溶媒を留去して粗生成物を得た。得られた粗生成

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し 2.2g の 3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアルデヒドを得た。

#### 参考例 15

3-ヒドロキシベンズアルデヒド 2.0g の DMF15ml 溶液に室温で  $K_2CO_3$  2.5g、エチレンカーボネート 7.2g を加えた。100°C に昇温後、3 時間攪拌した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2.7g の 3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒドを得た。この化合物 2.7g の EtOH-水 (7:3) 50ml にマロノニトリル 1.08g とグリシン 50mg を加え、室温で一夜攪拌した。EtOAc にて抽出し brine で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥後、溶媒を留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製し、定量的に 2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジリデン]マロノニトリルを得た。

#### 実施例 1

MeOH 20ml に氷冷下、Na 0.70g を加え、室温で Na が溶解するまで攪拌した。得られる溶液にマロノニトリル 0.85g、参考例 3 の化合物 2.0g を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、得られた結晶を酢酸エチルで再結晶後、減圧下乾燥し、0.25g の 2-アミノ-6-メトキシ-4-(2-チエニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

実施例 1 と同様にして、実施例 2 を合成した。

#### 実施例 3

MeOH 50ml に氷冷下、ナトリウムメトキシド 4.00g、マロノニトリル 3.19g、2-フルオロベンズアルデヒド 3.00g を加え、室温で一夜攪拌した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶をメタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、1.05g の 2-アミノ-6-メトキシ-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

実施例 3 と同様にして、実施例 4、5 を合成した。

#### 実施例 6

アルゴン雰囲気下、二塩化オキサリル 2.8g の塩化メチレン 75ml 溶液に、-78°Cにて、3.4g の DMSO の塩化メチレン 5ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。次に、同温で 2.3g のテトラヒドロピラン-2-メタノールの塩化メチレン 15ml 溶液を滴下し、その後室温まで一時間かけて昇温した後、反応液に Et<sub>3</sub>N 10g を加えた。反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮しテトラヒドロピラン-2-カルボアルデヒドを得た。このものを MeOH 30ml に溶解し、これに、氷冷下でマロノニトリル 2.6g、ナトリウムメトキシド 3.2g の順に加えた。反応液を室温にて 5 日間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、0.73g の 2-アミノ-4-(2-テトラヒドロピラニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 7

参考例 4 の化合物 2.0g の EtOH 10ml 溶液に氷冷下マロノニトリル 0.85g とナトリウムチオメトキシド 0.90g を加え、室温で一夜攪拌した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶を EtOH で洗浄後、減圧下乾燥し、1.44g の 2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-(3-チエニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

実施例 7 と同様にして、実施例 8 を合成した。

#### 実施例 9

マロノニトリル 12g の塩化メチレン 300ml 溶液に、氷冷下塩化ベンゾイル 20ml、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム 3.0g、10M NaOH aq. 40ml を加え、室温で一晩攪拌した。得られた固体を濾過し、水に溶解させ、c-HCl で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧下濃縮することによって 22.6g のベンゾイルマロノニトリルを得た。この化合物 22.6g を塩化メチレン 200ml に溶解させ、五塩化リン 50g を加え、加熱還流下一晩攪拌した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 15.2g のクロル体を得た。このクロル体 7.2g を EtOH 70ml、Na 1.8g、マロノニトリル 2.6g から調製したマロノニトリルナトリウム塩の

EtOH 溶液と氷冷下 1 日間反応させることによって 7.44g のテトラシアノ体を得た。このテトラシアノ体 1.0g のアセトン 20ml 溶液に氷冷下、c-HCl 5.0ml を加え 50℃で 4.5 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶を EtOH で洗浄後、減圧下乾燥し、0.95g の 2-アミノ-6-クロロ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

実施例 9 と同様にして、実施例 10 を合成した。

#### 実施例 1 1

プロパルギルアルコール 202mg の DMF 5ml 溶液に氷冷下、60% 水素化ナトリウム (NaH) 145mg を加え室温で 10 分間攪拌した。得られる溶液に実施例 10 の化合物 500mg を氷冷下にて加え、室温で 2 時間攪拌した。さらに、反応液にプロパルギルアルコール 404mg と 60% NaH 290mg を加え、1 時間攪拌後、氷を加えた。反応液を塩酸水で酸性とした後、析出する固体を濾取し、水とヘキサンで洗浄した。得られた固体を EtOH から再結晶することによって 308mg の 2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 1 2

実施例 10 の化合物 500mg の DMF 5ml 溶液に氷冷下、2,2-ジフルオロエタノール 444mg と 60% NaH 278mg を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、氷を加えた。析出する固体を濾取し、水とヘキサンで洗浄した。得られた固体を EtOH から再結晶することによって 306mg の 2-アミノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 1 3

エチレングリコール 10ml に室温で、Na 0.10g を加え、60℃で Na が溶解するまで攪拌した。得られる溶液に実施例 9 の化合物 0.30g を加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ取し、得られた固体を EtOH から再結晶することによって、0.28g の 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 1 4

実施例 1 3 の化合物 310mg、N-カルボベンゾキシ-L-バリン 380mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC・HCl)350mg、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)50mg および DMF 6ml の混合物を室温下終夜攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下濃縮し、得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：クロロホルム=1:4）で精製する事により、461mg の 2-[(2-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-6-イル)オキシ]エチル (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノアート (<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.87(6H,d), 1.97-2.08(1H,m), 3.91-3.97(1H,m), 4.34-4.64(4H, m), 5.03(2H,brm), 7.28-7.71(11H,m), 8.02(2H,brs).) を得た。

この化合物 406mg、THF 50ml、炭素上 10%パラジウム触媒-50%水 400mg、MeOH 30ml および 1M HCl aq. 1ml の混合物を Parr 装置で 3kg/cm<sup>2</sup> の水素圧下に 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト上濾過した後、減圧下濃縮した。残留物にクロロホルムを加え、重曹水で洗浄した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH : クロロホルム=3:97) で精製する事により、2-[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]エチル (S)-2-アミノ-3-メチルブタノアート 113mg を得た。この化合物に MeOH およびシュウ酸 26mg を加え溶解後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、122mg の 2-[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]エチル (S)-2-アミノ-3-メチルブタノアート 1 シュウ酸塩 122mg を得た。

#### 実施例 1 5

実施例 1 3 の化合物 348mg、N-(t-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン 440mg、WSC・HCl 390mg、DMAP 50mg および DMF 6ml の混合物を室温下 2 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : クロロホルム=3:17) で精製することにより、635mg の 2-[(2-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-6-イル)オキシ]エチル (S)-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロ

パノアート ( $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.31(9H,s), 2.80-3.03(2H,m), 4.13-4.62(5H,m), 7.15-7.28(5H,m), 7.32(1H,d), 7.46-7.60(5H,m), 8.02(2H,brs).) を得た。

この化合物 575mg、MeOH 30ml および 4M HCl-EtOAc 溶液 6ml の混合物を室温乃至還流下 20 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、析出した結晶を EtOAc で洗浄することにより、401mg の 2-[(2-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-6-イル)オキシ]エチル (S)-2-アミノ-3-フェニルプロパンエート 1 塩酸塩 1 水和物を得た。

#### 実施例 1 6

実施例 4 の化合物 3.00g の MeOH 10ml 溶液に濃硫酸 2ml を加え、5 時間加熱環流下攪拌した。反応液を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取し、2.60g の 4-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)安息香酸 メチルエステルを得た。

#### 実施例 1 7

実施例 7 7 の化合物 1.3g のジクロロメタン 40ml の懸濁液に、氷冷下 1.1g のメタクロロ過安息香酸を加え 1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残さを EtOH で再結晶して 0.57g の 2-アミノ-6-メタンスルフィニル-4-(2-フルオロフェニル) ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 1 8

実施例 1 7 の化合物 400mg のプロパン-2-オール 6ml 溶液に 60mg の 60% NaH を加え、1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ沈殿物を濾取し、EtOH で再結晶して 140mg の 2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-イソプロポキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 1 9

実施例 1 の化合物 500mg の Py 10ml 溶液に無水酢酸 5ml、DMAP 25mg を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さを EtOH から再結晶して 370mg の N-(3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-チオフェン-2-イルピリジン-2-イル)アセトアミドを得た。

#### 実施例 2 0

実施例 4 の化合物 7.00g の t-ブチルアルコール溶液にアジ化ジフェニルホスホリル

8.47g と Et<sub>3</sub>N 3.12g を加え、環流下 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc で抽出した。有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5.75g の[4-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)-フェニル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。このもののジオキサン溶液に、4M HCl-酢酸溶液 10ml を加え、50°C で 2 時間加熱攪拌した。さらに反応液に 4M HCl-酢酸溶液 10ml を加え、50°C で 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した結晶をろ取した。結晶を MeOH に懸濁し、1M NaOH aq. を加え pH を 10 として 2 時間室温で攪拌し、結晶を濾取した。結晶を MeOH 中に加え、さらに 4M HCl-EtOAc 溶液 6.0ml を加えた。反応液を濃縮後、残さの結晶を MeOH で洗浄し 1240mg の 2-アミノ-4-(4-アミノフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩 1 水和物を得た。

### 実施例 2 1

実施例 5 の化合物 1.00g に酢酸 10ml、c-HCl 2ml を加え、100°C で 2 時間加熱攪拌した。反応液に室温に戻し析出した結晶をろ取した。アセトン-水より再結晶し 416mg の 2-アミノ-4-(4-アミノフェニル)-6-ヒドロキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

### 実施例 2 2

実施例 5 の化合物 500mg に 1.5M KOH の MeOH-水溶液 2.2ml と MeOH 20ml を加え、60°C で 3 時間加熱攪拌した。1M HCl aq. で中和し析出した結晶をろ取した。アセトン-水より再結晶し 218mg の 4-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-ヒドロキシピリジン-4-イル)アセトアニリドを得た。

### 実施例 2 3・2 4

実施例 8 の化合物 1.0g のジブロモメタン 30ml の懸濁液に、6ml の亜硝酸イソアミルを加え 3 日間攪拌した。反応液から沈殿物を濾取し、これを EtOH で再結晶して 0.087g の 2-ヒドロキシ-6-メチルスルファニル-4-チオフェン-2-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル（実施例 2 3）を得た。また母液を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1.9g の 2-プロモ-6-メチルスルファニル-4-チオフェン-2-イル

ピリジン-3,5-ジカルボニトリル（実施例 24）を得た。

#### 実施例 25・26・27

実施例 2 の化合物 16g のジプロモメタン 500g の懸濁液に、47ml の亜硝酸イソアミルを加え 10 日間攪拌した。反応液から沈殿物を濾取し、これを EtOH で再結晶して 0.27g の 2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル（実施例 25）を得た。また母液を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1.9g の 2-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル（実施例 26）と 3.5g の 2-ブロモ-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル（実施例 27）を得た。

#### 実施例 28

参考例 5 の化合物 0.95g を原料とし、実施例 1 と同様に合成した 0.88g の 2-アミノ-6-メトキシ-4-(4-t-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル 0.88g の EtOAc 10ml 溶液に、氷冷下 4M HCl-EtOAc 溶液 4.0ml を加え室温で 1 日間攪拌した。析出した固体を濾取し、水に溶解させ、炭酸ナトリウム水溶液で中和した。得られる固体を濾取し、EtOH で洗浄後、減圧下乾燥し、0.37g の 2-アミノ-4-(4-アミノメチルフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。この化合物 0.37g の EtOH 15ml 溶液に室温で、4M HCl-EtOAc 溶液 1.0ml を加え、加熱還流し溶解させた。熱時濾過後、減圧下溶媒を留去する事によって得られる結晶を EtOH で洗浄後、減圧下乾燥し、0.27g の 2-アミノ-4-(4-アミノメチルフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩を得た。

#### 実施例 29

実施例 7 9 の化合物 1.0g の EtOH 40ml-水 10ml の混合溶液に NaOH 1.0g を加え 3 時間攪拌した。反応液を c-HCl で酸性とし、生じた沈殿を濾取した。これを EtOH で再結晶して 251mg の 4-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メチルスルファニルピリジン-4-イル)安息香酸を得た。

#### 実施例 30

実施例 8 3 の化合物 500mg のジオキサン 20ml 溶液に、6M HCl aq. 8ml を加え、70℃

で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをEtOHで洗い、洗浄液を濃縮した。残さの結晶をエーテルで洗浄し125mgの3-[2-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メチルスルファニルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロピオン酸を得た。

### 実施例3 1

実施例199の化合物0.33gに室温で、25%臭化水素酸-酢酸溶液5mlを加え110°Cで1日間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、得られる結晶を濾取し、減圧下乾燥することで0.08gの3-[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]安息香酸を得た。

### 実施例3 2

3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステルを出発原料とし、実施例6と同様に合成した、3-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.42(9H,s), 1.73-1.92(2H,m), 2.20-2.40(1H,m), 2.55-2.65(1H,m), 2.92-3.02(1H,m), 3.25-3.30(1H,m), 3.92-4.06(5H,m), 7.90(2H,br s).)300mgを、2mlのトリフルオロ酢酸に氷冷下加え30分間攪拌した。反応液に1M NaOH aq. 20mlを加え、生じた沈殿を濾取しEtOHで再結晶して100mgの2-アミノ-6-メトキシ-4-ピペリジン-3-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

### 実施例3 3

実施例357の化合物を原料とし、実施例11と同様に合成した、2-(2-メチルプロパン-2-イルオキシエトキシ)-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル(<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.24(9H,s), 3.74-3.81(2H,m), 4.13(3H,s), 4.55-4.64(2H,m), 7.51-7.57(5H,m).)0.20gにトリフルオロ酢酸5mlを加え、室温で15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、0.13gの2-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

### 実施例3 4

3-カルボキシルベンズアルデヒドを出発原料とし、実施例3と同様に合成した、3-(2-

アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)安息香酸 (<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.92(3H,s), 7.68-7.82(2H, dm), 8.02-8.36(4H, m), 13.3(1H, brs).) 2.80g の MeOH 60ml 溶液に濃硫酸 1ml を加え、加熱環流下一夜攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した結晶をろ取り、2.41g の 3-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)安息香酸メチルを得た。この化合物 40g の THF 溶液 60ml に DIBAL(1M in toluene)25ml を、0~ -5°C で滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応液に 1M HCl aq. を加え、EtOAc で抽出した。有機相を brine で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過、減圧濃縮した。残さの結晶を MeOH で洗浄し、1.40g の 2-アミノ-4-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

### 実施例 3 5

3-ニトロベンズアルデヒドを原料とし、実施例 7 と同様に合成した、2-アミノ-6-メチルスルファニル-4-(3-ニトロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル (<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.67(3H,s), 7.89(1H,t), 8.04(1H,d), 8.15(2H, brs), 8.44(1H,m), 8.49(1H,m)) 500mg の THF 溶液に 10% Pd/C 50mg を加え、水素ガス中室温で 3 時間攪拌し、水素添加した。濾過後、ろ液に 10% Pd/C 200mg を加え、水素ガス中室温で 1 時間攪拌し、水素添加した。濾過後、ろ液に 10% Pd/C 200mg を加え、水素ガス中室温で 5 時間攪拌し、水素添加した。濾過後、ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られたアニリン体をクロロホルム-MeOH 中に加え、さらに 4M HCl-EtOAc 溶液 0.55ml を加えた。反応液を濃縮後、残さの結晶をエタノールで洗浄し 170mg の 2-アミノ-4-(3-アミノフェニル)-6-メチルスルファニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩を得た。

### 実施例 3 6

実施例 2 0 の化合物 170mg の Py 溶液 5ml に室温でモルホリン-4-カルボニルクロリド 97mg を加え、6 日間室温で攪拌した。反応液に 1M HCl aq. を加え酸性とした後、結晶を濾取した。得られた結晶を THF で洗浄し 101mg の 4'-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)モルホリン-4-カルボキサリドを得た。

### 実施例 3 7

実施例 100 の化合物 500mg の DMF 溶液に 2-ジエチルアミノ-1-クロロエタン塩酸塩 323mg と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 516mg を加え、室温で 1 時間、70°C で 30 分攪拌した。さらに 2-ジエチルアミノ-1-クロロエタン塩酸塩 64mg と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 103mg を加え、70°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、EtOAc で抽出した。有機相を brine で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、濾過した。濾液に 4M HCl aq. 1ml を加え、減圧濃縮した。残さをエーテル-EtOH で結晶化し、480mg の 2-アミノ-4-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩を得た。

#### 実施例 3 8

実施例 20 の化合物 500mg の Py 溶液に室温でメタンスルホニルクロリド 228mg を加え、一夜室温で攪拌し後、反応液に 1M HCl aq. を加え酸性とした後、結晶を濾取した。得られた結晶をアセトニトリルで再結晶し 286mg の N-[4-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)-フェニル]メタンスルホンアミドを得た。

#### 実施例 3 9

1-トリチルピペリジン-4-イルメタノール 2.0g を原料とし、実施例 6 と同様にして合成した、2-アミノ-6-メトキシ-4-(1-トリチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを 20ml のアセトンに溶解し、c-HCl 5ml を加え、生じた沈殿を濾取し EtOH で再結晶して 632mg の 2-アミノ-6-メトキシ-4-ピペリジン-4-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩 2 水和物を得た。

#### 実施例 4 0

2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノールと実施例 9 の化合物とを原料とし、実施例 11 と同様にして合成した、2-アミノ-6-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル (<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):1.30(3H,s),1.36(3H,s),3.60-3.90(1H,m),3.95-4.25(1H,m),4.44(3H,brs),7.55(5H,brs),7.98(2H,brs).) 1.09g の EtOH 15ml 溶液に氷冷下で、c-HCl 1.0ml を加え室温で 1 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え、EtOAc で抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下溶媒を留去する事によって得られる残留物を EtOAc で再結晶することによ

って0.75gの2-アミノ-6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例4 1

マロノニトリル5.0gのジエチルエーテル80ml溶液に氷冷下、EtOH4.5ml、4M HCl-EtOAc溶液19mlを加え、4°Cで一晩攪拌した。析出した固体を濾過することによって5.7gの2-シアノアセトイミダートエチルエステル塩酸塩を得た。ベンズアルデヒド1.0mlのEtOH15ml溶液に室温で、この化合物3.5gと酢酸アンモニウム5.5gを加え、加熱還流下で一日間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ取し、得られた結晶をEtOHで洗浄後、減圧下乾燥し、0.67gの2,6-ジアミノ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例4 2

(1-ベンジルピペリジン-2-イル)メタノールと実施例1 0とを原料とし、実施例1 1と同様に合成した、2-アミノ-6-(1-ベンジルピペリジン-2-イルメトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル2.2gのMeOH40ml溶液に10% Pd/C2.0gを加え、水素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離精製した。4M HCl-EtOAc溶液2mlを加え得られた粗結晶をEtOAcにて洗浄し224mgの2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピペリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル1塩酸塩を得た。

#### 実施例4 3

実施例3 5 7の化合物0.20gのDMF溶液に、室温でフッ化カリウム0.44gを加え4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、EtOHで再結晶して27mgの2-フルオロ-6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例4 4

実施例8の化合物0.50gのジクロロメタン100mlの懸濁液に、1.0gのメタクロロ過安

息香酸を加え 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残さを EtOH で再結晶して 0.18g の 2-アミノ-6-メタンスルホニル-4-チオフェン-2-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 4 5

実施例 7 の化合物 700mg の DMF 溶液に、60% NaH 102mg を加え、塩化メタンスルホニル 353mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。さらに 60% NaH 102mg を加え室温で 1 時間攪拌した後、水と 1M HCl aq. を加え、析出した結晶をろ取した。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、40mg の N-(3,5-ジシアノ-6-メチルスルファニル-4-チオフェン-3-イルピリジン-2-イル)メタンスルホンアミドを得た。

#### 実施例 4 6

参考例 4 の化合物を原料とし、実施例 1 と同様に合成した 2-アミノ-6-メトキシ-4-チオフェン-3-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル (<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.97(3H,s), 7.37(1H, dd), 7.77(1H,dd), 8.02(1H,dd).) 600mg のエチレンギリコール 4g 溶液に、60% NaH 128mg を加え 110 度で 20 分攪拌した。反応液を水と 1M HCl 4ml とクロロホルムに注ぎ、生じた沈殿を濾取した。得られた固体をエタノールより再結晶し、218mg の 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-チオフェン-3-イルピリジン-3,5-ジカルボニトリル 218mg を得た。

#### 実施例 4 7

実施例 3 5 7 の化合物 0.20g をエチレンジアミン 3ml に加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、沈殿物を濾取した。これを EtOH 3ml に溶解させ 4M HCl-EtOAc 溶液 3ml を加え生じた結晶を濾取して 75 mg の 2,6-ビス(2-アミノエチルアミノ)-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリル 2 塩酸塩を得た。

#### 実施例 4 8

実施例 1 4 4 の化合物 500mg と 1,1'-カルボニルジイミダゾール 551mg の DMF 5ml 溶液を 50°C で 1 時間攪拌した。この溶液に、別途調整したグアニジン塩酸塩 487mg と 60% NaH 196mg の DMF 5ml 溶液を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、析出し

た結晶を濾取した。結晶を EtOH に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液 2ml を加え析出した結晶を濾取した。結晶を EtOH で洗浄し、400mg の N-[3-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾイル]グアニジン 1 塩酸塩を得た。

#### 実施例 4 9

オキシ塩化リン 10ml に実施例 1 4 5 の化合物 250mg を加え、90°C で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した結晶を濾取した。結晶を水と EtOH で洗浄し、210mg の 2-アミノ-4-(3-シアノフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 5 0

実施例 1 0 2 の化合物 300mg を酢酸 5ml に溶解し、次いで 2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン 180mg を加え、60°C にて 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 89mg の 2-アミノ-6-メトキシ-4-[3-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 5 1

実施例 3 3 4 の化合物 500mg をトルエン 15ml に溶解し、次いでヘキサン-2,5-ジオン 160mg、p-トルエンスルホン酸 20mg を加え、2 時間加熱還流した。室温に冷却後、1M NaOH を加え EtOAc にて抽出した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び再結晶にて精製して 150mg の 2-アミノ-6-ペンジルスルファニル-4-[3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)フェニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 5 2

60% NaH 2.3g の THF 40ml 溶液に Ni(OAc)<sub>2</sub> 1.66g、3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン 2.2ml を順に加え 65°C で 2 時間攪拌した。室温まで放冷し、実施例 7 6 の化合物 0.50g を加え、65°C で一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られる有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。減圧下溶媒を留去することによって得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、EtOH で再結晶することによって 0.26g の 2-アミノ-6-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]-4-フェニルピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

実施例 5 3

実施例 1 2 6 の化合物 5.00g を酢酸 100ml に溶解し、次いで c-HCl 10ml を加え、100℃で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物に水を加え、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水、EtOH で洗浄し、4.28g の 2-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-ヒドロキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

実施例 5 4

実施例 5 3 の化合物 2.00g をオキシ塩化リン 30ml に溶解し、80℃にて 24 時間攪拌した。溶媒留去後、冰水を加え、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水、EtOH で洗浄し、2.13g の 2-アミノ-6-クロロ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

実施例 5 5

実施例 3 5 2 の化合物 0.20g を 5.0ml の酢酸に溶解させ、0.20g の還元鉄を加え 50℃にて 3 時間攪拌し、その後室温で終夜攪拌した。不溶物を濾過し、減圧下溶媒を留去することによって得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、化合物を 0.12g 得た。得られた化合物を EtOH に懸濁させ 4M HCl-EtOAc を作用させることによって 0.11g の 2-アミノ-4-(3-アミノフェニル)-6-[(ピリジン-3-イル)スルファンイル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル 2 塩酸塩を得た。

実施例 5 6

実施例 5 5 の化合物 1.0g をジクロロエタン 20ml に溶解し、ホルマリン 262mg、酢酸 0.37ml を加え、30 分攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.4g を加え、1 時間攪拌後、水を加え EtOAc にて抽出した。溶媒を留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製後、4M HCl-EtOAc 溶液を加え、30 分間攪拌後溶媒を留去し、再結晶にて精製し 79mg の 2-アミノ-4-(3-ジメチルアミノフェニル)-6-[(ピリジン-3-イルメチル)スルファンイル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル 2 塩酸塩を得た。

実施例 5 7

1-t-ブトキシカルボニル-2,3-ジヒドロインドール-6-カルボン酸 400mg の THF 溶液に室

温で CDI を加えた。50°C に加温後 10 分間攪拌した。0°C に冷却後、水 1ml、水素化ホウ素ナトリウム 168mg を加え 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過して減圧濃縮した。得られた粗生成をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 1-t-ブトキカルボニル-6-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロインドール (FAB-MS  $m/z$ :249.(M $^+$ )) 400mg を得た。

この化合物 400mg のジクロロメタン溶液に室温でトリエチルアミン 1.6ml、DMSO 5ml を加えた。0°C に冷却後、SO<sub>3</sub>Py 2.5g の DMSO 5ml 溶液を滴下した。30 分間攪拌後室温にした。水を加え、酢酸エチルにて抽出し有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過して減圧濃縮した。得られた粗生成をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し 1-t-ブトキカルボニル-6-ホルミル-2,3-ジヒドロインドール (FAB-MS  $m/z$  :248(M $^+$ +1)) 80mg を得た。

この化合物 80mg の MeOH 5ml 溶液に 0°C でマロノニトリル 43mg、ナトリウムメトキシド 52mg を加え室温に加温後 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた粗生成物を EtOH 5ml に溶解し c-HCl 1ml を加え 80°C に加熱し、1 時間攪拌した。室温にし、減圧濃縮した後 1M 水酸化ナトリウム水溶液で中和して析出した結晶を濾取した。得られた結晶を EtOH 5ml に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液(1ml)を加えた。反応液を減圧濃縮し得られた粗結晶を EtOH にて洗い、40mg の 2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩を得た。

#### 実施例 5 8、5 9

実施例 3 の化合物 500mg の Py 10ml 溶液に、無水酢酸 5ml と DMAP 25mg を加え、室温で一夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物に水を加え、EtOAc で抽出した。有機層を水と 1M HCl aq. で洗い、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。薄層クロマトグラフィー上で Rf 値の違う 2 つの油状物を得た。それらをおのおのエーテル-EtOH 中で結晶化し、110mg の N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド(実施例 5 8) 及び 25mg の 2-ジアセチルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジ

ン-3,5-ジカルボニトリル（実施例 5 9）を得た。

#### 実施例 6 0

実施例 3 の化合物 700mg の THF 溶液に氷冷下、60% NaH 125mg を加え、攪拌後 2-メトキシアセチルクロリド 562mg を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に氷を加え、EtOAc で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をエーテル中で結晶化し、473mg の N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミドを得た。

#### 実施例 6 1

実施例 1 2 の化合物 600mg の THF 10ml 溶液に氷冷下、60% NaH 90mg を加え、攪拌後 2-メトキシアセチルクロリド 267mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 60% NaH 90mg を加え室温で 1 夜攪拌した。反応液に氷と 1M NaOH aq. を加え 2 時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水と brine で洗い、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残留物を EtOH から再結晶し、213mg の N-[3,5-ジシアノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミドを得た。

#### 実施例 6 2

実施例 1 2 7 の化合物 532mg の THF 10ml 溶液に氷冷下、60% NaH 89mg を加え、攪拌後 2-メトキシアセチルクロリド 242mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 60% NaH 89mg と 2-メトキシアセチルクロリド 242mg を加え室温で 1 夜攪拌した。反応液に氷と 1M NaOH aq. を加え 8 時間攪拌した後、1M HCl aq. で酸性とした。反応混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水と brine で洗い、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた結晶を MeOH から再結晶し、243mg の N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミドを得た。

#### 実施例 6 3

実施例 1 2 7 の化合物 532mg の THF 10ml 溶液に氷冷下、60% NaH 89mg を加え、攪

拌後アセチルクロリド 175mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 60% NaH 89mg を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷を加え、EtOAc で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物を EtOH 中で結晶化し、78mg の N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミドを得た。

#### 実施例 6 4

実施例 6 の化合物 480mg の THF 10ml 溶液に氷冷下、60% NaH 89mg を加え、攪拌後 2-メトキシアセチルクロリド 242mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 60% NaH 89mg と 2-メトキシアセチルクロリド 242mg を加え室温で 1 夜攪拌した。反応液に氷を加え、EtOAc で抽出した。有機層を水と brine で洗い、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残留物を EtOH から再結晶化し、180mg の N-[3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロピラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミドを得た。

#### 実施例 6 5

2-(3-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン 5.0g のトルエン溶液 50ml に 2-クロロプロピルアミン塩酸塩 4.2g、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 500mg、BINAP 500mg、ナトリウム t-ブトキシド 9.4g を加え 80℃で 1 時間攪拌した。水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後、減圧濃縮し得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、860mg の 1-(3-[1,3]ジオキソラン-2-イルフェニル)アゼチジン (FAB-MS m/z :206(M<sup>+</sup>+1).)を得た。

この化合物 860mg の酢酸 10ml 溶液に室温でマロンジニトリル 330mg、ピペリジン 0.5ml を加え、50℃に昇温後 12 時間攪拌した。水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後、減圧濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、130mg の 2-(3-アゼチジン-1-イルベンジリデン)マロノニトリル (FAB-MS m/z :210(M<sup>+</sup>+1).) を得た。

この化合物 130mg の MeOH 5ml 溶液にマロノニトリル 41mg、ナトリウムメトキシド

67mg を加え 12 時間攪拌した。水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後、減圧濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、粗結晶を EtOH に溶解し、4M HCl-EtOAc 溶液 1ml を加えた。減圧濃縮し、得られた粗結晶を EtOH により再結晶して 11mg の 2-アミノ-4-[3-(3-クロロプロピルアミノ)フェニル]-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩を得た。

#### 実施例 6 6

1-トリイソプロピルシリル-1H-ピロール-3-カルボアルデヒド 1.1g の MeOH 20ml 溶液に 0°C でマロノニトリル 580mg、ナトリウムメトキシド 700mg を加え、室温に昇温後 12 時間攪拌した。水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後、減圧濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶を EtOH にて再結晶し、150mg の 2-アミノ-6-メトキシ-4-(1H-ピロール-3-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 6 7

2-アミノチアゾール-5-カルボアルデヒド 1.0g の THF 20ml 溶液に室温で DIBOC 2.5g、DMAP 1.4g を加え、12 時間攪拌した。水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後、減圧濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、600mg の t-ブチル(5-ホルミルチアゾール-2-イル)カルバマート (FAB-MS m/z :229(M<sup>+</sup>+1).) を得た。

この化合物 600mg の MeOH 15ml 溶液に 0°C でマロノニトリル 350mg、ナトリウムメトキシド 420mg を加え、室温に昇温後 100 時間攪拌した。水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後、減圧濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶を EtOH にて再結晶し、290mg の t-ブチル[5-(2-アミノ-3,5-ジシアノ-6-メトキシピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル]カルバマート (FAB-MS m/z :373(M<sup>+</sup>+1).) を得た。

この化合物 290mg の MeOH 5ml 溶液に室温で 4M HCl-EtOAc 溶液 1ml を加えた。反応液を減圧濃縮し得られた粗結晶をエタノールにて洗い、110mg の 2-アミノ-4-(2-アミノチ

アゾール-5-イル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル 1 塩酸塩を得た。

#### 実施例 6.8

2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸 メチルエステル 17.7g の MeOH 20ml 溶液にナトリウムメトキシド 11.1 g とマロノニトリル 6.79g を加え、室温で一夜攪拌した。さらに還流下 3 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、残留物に 1M HCl aq. を加え、析出した結晶をろ取した。結晶を水、EtOH で洗浄し、8.46g の 4-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル (FAB-MS  $m/z$ : 270( $M^+ + 1$ ))を得た。

この化合物 500mg のジクロロエタン 10ml 溶液に、トリエチルアミン 0.33ml、DMAP 50mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に 2-アミノエタノール 340mg を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に 1M HCl aq. を加え、析出した結晶をろ取した。結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をエーテル中で結晶化し、138mg の 4-(2-フルオロフェニル)-2-[2-ヒドロキシエチル]アミノ]-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 6.9

実施例 3 の化合物 268mg の THF 5ml 溶液に、室温下、トリエチルアミン 0.14ml を加えた。0°C にて混合物にトリフルオロ酢酸無水物 0.14ml を加えた後、室温に昇温し、20 時間攪拌した。反応混合物に再びトリエチルアミン 0.07ml、トリフルオロ酢酸無水物 0.07ml を加え、50°C に昇温した後、5 時間攪拌した。室温に冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、brine で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、300mg の N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。

#### 実施例 7.0

実施例 3 の化合物 500mg の THF 10ml 溶液に氷冷下、60% NaH 86mg を加え、攪拌後シクロプロパンカルボニルクロリド 234mg を加え、室温で一時間攪拌した。反応混合物に 60% NaH 86mg を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷を加え、EtOAc で抽出した。

有機層を brine で洗い、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残留物をエタノールから再結晶化し、260mg の N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを得た。

#### 実施例 7 1

実施例 7 4 の化合物 463mg の THF 6mL 溶液に、室温下、ジメチルアミン塩酸塩 98mg を加えた。0°C にて混合物にトリエチルアミン 0.50ml を加え、室温に昇温し、12 時間攪拌した。再び反応混合物にトリエチルアミン 0.38ml、ジメチルアミン塩酸塩 74mg を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、濾液を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製して 139mg の 3-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレアを得た。

#### 実施例 7 2

実施例 3 の化合物 500mg の THF 10ml 溶液に、0°C にて 60% NaH 84mg を加え、同温度で 20 分間攪拌した。0°C にて混合物に 3-クロロカルボニル-プロピオン酸メチルエステル 0.27ml を加え、室温に昇温後、1 時間攪拌した。再び 0°C にて混合物に 60% NaH 84mg を加え、室温に昇温し、30 分間攪拌した後、3-クロロカルボニル-プロピオン酸メチルエステル 0.27ml を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、EtOAc にて抽出した。有機層を brine で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製した後、ジエチルエーテルより再結晶を行い、738mg の 2-[ビス(3-メトキシカルボニルプロパノイル)アミノ]-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 7 3

実施例 3 の化合物 700mg の THF 10ml 溶液に氷冷下、プロピオニルクロリド 483mg とトリエチルアミン 1.1ml を加え、室温で一夜攪拌した。反応液にプロピオニルクロリド 483mg とトリエチルアミン 1.1ml を加え、室温で 3 時間攪拌し、さらにプロピオニルクロリド 242mg とトリエチルアミン 0.55ml を加え 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1M HCl aq. を加え酸性とした後、EtOAc で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をエーテル中で結晶化し、403mg の 2-ジプロパノイルアミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

#### 実施例 7 4

実施例 3 の化合物 5g の THF 93mL 溶液に、室温下、トリエチルアミン 5.16ml を加えた。0°Cにて混合物にクロロギ酸フェニル 4.70ml を加え、室温に昇温後、2.5 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、濾液を減圧濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製して 6.323g の 2-[ビス(フェノキシカルボニル)アミノ]-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを得た。

参考例及び実施例化合物の構造と物理的性状を表 1～10 に示す。尚、表中の記号は以下の意味を示す。

Rf : 参考例番号、Ex : 実施例番号、

Data : 物理学的データ (MS : FAB-MS( $M+H$ )<sup>+</sup> ; MN : FAB-MS( $M-H$ )<sup>-</sup> ; NMR : ( $\text{CH}_3)_4\text{Si}$  を内部標準とし、特に記載がない場合は DMSO-*d*<sub>6</sub> を測定溶媒とする <sup>1</sup>H-NMR におけるピークの  $\delta$  (ppm) ; mp : 融点) 、

Salt : 塩 (HCl : 塩酸塩 ; Ox : シュウ酸塩 ; H<sub>2</sub>O : 水和物 ; EtOH : エタノール和物 ; 無記載 : フリーアイド) 、

Syn : 製造方法 (数字は同様に製造した実施例番号を示す) 、

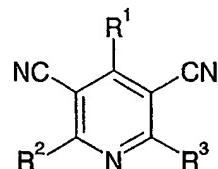
R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> : 一般式中の置換基 (Me : メチル、Et : エチル、iPr : イソプロピル、cPr : シクロプロピル、tBu : ターシャリーブチル、cPen : シクロペンチル、cHex : シクロヘキシル、cHep : シクロヘプチル、Ph : フェニル、Bn : ベンジル、Pn : ピリジルメチル、The : チエニル、Py : ピリジル、Mor : モルフォリン-4-イル、Ac : アセチル、Bz : ベンゾイル、Boc : t-ブチルオキシカルボニル。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 2,5-diF-Ph は 2,5-ジフルオロフェニルを、3-BocNHCH<sub>2</sub>-Bn は 3-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)フェニルメチルを、2-Me-3-PnS は 2-メチ

ルピリジン-3-イルメチルスルファニルを、5-CO<sub>2</sub>H-2-The は 5-カルボキシルチオフェン-2-イルを示す。）、  
を示す。

&lt;表1&gt;

Rf	Compound Name	Data
1	2-ベンジリデンマロノニトリル	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):7.30-7.70(2H,m),7.78(1H,s),7.70-8.10(3H,m).
2	2-(2-フルオロベンジリデン)マロノニトリル	NMR:7.51-7.73(2H,m),7.72-7.80(1H,m),8.07(1H,t),8.60(1H,s).
3	2-(チオフェン-2-イルメチリデン)マロノニトリル	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):7.27(1H,dd),7.70-8.00(3H,m).
4	2-(チオフェン-3-イルメチリデン)マロノニトリル	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):7.50(1H,dd),7.76(1H,s),7.81(1H,d),8.18(1H,dd).
5	2-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンジリデン]マロノニトリル	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.46(9H,s),4.39(2H,d),4.90(1H,brs),7.45(2H,d),7.79(2H,d),7.93(1H,s).
6	2-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンジリデン]マロノニトリル	NMR:1.39(9H,s),4.18(2H,d),7.48(1H,dd),7.56(1H,s),7.59(1H,d),7.79(1H,s),7.89(1H,d),8.55(1H,s).
7	2-(4ジメチルアミノベンジリデン)マロノニトリル	NMR:3.10(6H,s),6.85(2H,d),7.84(2H,d),8.05(1H,s).
8	t-ブチル 4-ホルミルベンジルカルバミン酸	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.47(9H,s),4.38(2H,d),4.80(1H,brs),7.45(2H,d),7.85(2H,d),10.0(1H,s).
9	t-ブチル 3-ホルミルベンジルカルバミン酸	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.47(9H,s),4.38(2H,d),4.80(1H,brs),7.45-7.60(2H,m),7.65-7.85(2H,m),10.0(1H,s).
10	2-アミノ-6-クロロピリジン-3,5-ジカルボニトリル	NMR:8.36(2H,brs),8.55(1H,s).
11	t-ブチル 4ヒドロキシベンジルカルバミン酸	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.46(9H,s),4.21(2H,d),4.75(1H,brs),5.08(1H,s),6.77(2H,d),7.14(2H,d).
12	t-ブチル 3ヒドロキシベンジルカルバミン酸	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.46(9H,s),4.25(2H,d),4.75(1H,brs),5.05(1H,s),6.60-6.90(3H,m),7.05-7.25(1H,m).
13	t-ブチル 2ヒドロキシベンジルカルバミン酸	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.44(9H,s),4.14(2H,d),5.20(1H,s),6.65-7.40(4H,m),8.77(1H,s).
14	3-(1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアルデヒド	NMR:7.01-8.47(7H,m),10.07(1H,s).
15	2-[3-(2ヒドロキシエトキシ)ベンジリデン]マロノニトリル	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.97(1H,t),3.98-4.03(2H,m),4.15-4.18(2H,m),7.20-7.61(4H,m),9.98(1H,s).

&lt;表2&gt;



Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data	Salt
1	2-The	MeO	NH <sub>2</sub>	NMR:3.97(3H,s),7.28(1H,dd), 7.56(1H,dd),7.93(1H,dd),8.02 (2H,brs). mp:197-198°C	
2	Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:251-252°C	
3	2-F-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	NMR:3.98(3H,s),7.35-7.50(2 H,m),7.50-7.60(1H,t),7.60-7.7 0(1H,m),8.10(2H,brs). mp:240-241°C	
4	4-CO <sub>2</sub> H-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	NMR:3.98(3H,s),7.64(2H,d), 8.05-8.20(4H,m),13.3(1H,brs).	
5	4-NHAc-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:273-274°C	
6		MeO	NH <sub>2</sub>	NMR:1.50-1.76(5H,m),1.85-1. 97(1H,br),3.47-3.55(1H,m),3. 92(3H,s),4.01-4.06(1H,m),4.5 1-4.59(1H,m),7.89(2H,brs). mp:134-135°C	
7	3-The	MeS	NH <sub>2</sub>	NMR:2.58(3H,s),7.38(1H,dd), 7.77(1H,dd),8.00(2H,brs),8.04 (1H,dd). mp:241-243°C	
8	2-The	MeS	NH <sub>2</sub>	mp:227-230°C	
9	Ph	Cl	NH <sub>2</sub>	mp:>300°C	
10	2-F-Ph	Cl	NH <sub>2</sub>	NMR:7.30-7.75(4H,m),8.55(2 H,brs).	
11	2-F-Ph		NH <sub>2</sub>	NMR:3.68(1H,t),5.10(1H,dd), 5.14(1H,dd),7.35-7.50(2H,m), 7.54-7.60(1H,m),7.62-7.70(1 H,m),8.16(2H,brs). mp:205-206°C	
12	2-F-Ph		NH <sub>2</sub>	NMR:4.70(2H,dt),6.46(1H,tt), 7.40-7.50(2H,m),7.54-7.61(1 H,m),7.62-7.69(1H,m),8.22(2 H,brs). mp:219-220°C	

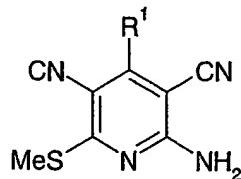
Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data	Salt
13	Ph	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	NH <sub>2</sub>	NMR:3.73(2H,dt),4.42(2H,t),4.91(1H,t),7.48-7.55(2H,m),7.55-7.60(3H,m),7.96(2H,brs).mp:212-214°C	
14	Ph		NH <sub>2</sub>	NMR : 1.31(9H,s),2.80-3.03(2H,m),4.13-4.62(5H, m),7.15-7.28(5H,m),7.32(1H,d),7.46-7.60(5H,m),8.02(2H,brs).	10x
15	Ph		NH <sub>2</sub>	NMR:3.07-3.23(2H,m),4.29-4.56(5H,m),7.20-7.30(5H,m),7.48-7.60(5H,m),8.05(2H,brs),8.64(3H,brs).mp:165-168°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O
16	4-CO <sub>2</sub> Me-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	NMR:3.91(3H,s),3.99(3H,s),7.67(2H,d),8.11-8.17(4H,m).	
17	2-F-Ph	MeS(O)	NH <sub>2</sub>	NMR:2.94(3H,s),7.42-7.56(2H,m),7.58-7.74(2H,m),8.50(2H,brs).	
18	2-F-Ph	iPrO	NH <sub>2</sub>	NMR:1.34(3H,d),1.36 (3H,d),5.33-5.43(1H,m),7.37-7.67(4H,m),8.03(2H,brs).mp:161-162°C	
19	2-The	MeO	NHAc	NMR:2.02(3H,s),4.08(3H,s),7.32-7.36(1H,m),7.62-7.64(1H,m),8.03-8.05(1H,m),11.2(1H,brs).mp:230-233°C	
20	4-NH <sub>2</sub> -Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	NMR:3.96(3H,s),5.03(3H,m),7.08(2H,d),7.43(2H,d),7.94(2H,brs).mp:>300°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O
21	4-NH <sub>2</sub> -Ph	HO	NH <sub>2</sub>	mp:>300°C	
22	4-NHAc-Ph	HO	NH <sub>2</sub>	NMR:2.08(3H,s),7.41(2H,d),7.65(2H,d),7.95(2H,brs),10.15(1H,s).	
23	2-The	MeS	OH	mp:245°C(decomp.)	
24	2-The	MeS	Br	mp:169-171°C	
25	Ph	MeO	OH	mp:255-257°C(decomp.)	
26	Ph	MeO	H	mp:148-149°C	
27	Ph	MeO	Br	NMR:4.14(3H,s),7.60-7.66(5H,m).	
28	4-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:>300°C	1HCl
29	4-CO <sub>2</sub> H-Ph	MeS	NH <sub>2</sub>	mp:288-290°C	

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data	Salt
30		MeS	NH <sub>2</sub>	mp:214-215°C	
31	Ph	3-CO <sub>2</sub> H-PhO	NH <sub>2</sub>	mp:284-286°C	
32	piperidin-3-yl	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:176-178°C	
33	Ph	MeO	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	mp:170-172°C	
34	3-(HOCH <sub>2</sub> )-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:218.5-219.5°C	
35	3-NH <sub>2</sub> -Ph	MeS	NH <sub>2</sub>	mp:277-278°C	1HCl
36	4-(Mor-CO NH)-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:>300°C	
37	4-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:132-133°C	1HCl
38	4(-MeSO <sub>2</sub> NH)-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:265-266°C	
39	piperidin-4-yl	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:240°C (dec.)	1HCl, 2H <sub>2</sub> O
40	Ph		NH <sub>2</sub>	mp:173-175°C	
41	Ph	H <sub>2</sub> N	NH <sub>2</sub>	mp:>300°C	
42	2-F-Ph		NH <sub>2</sub>	mp:206-209°C	1HCl
43	Ph	MeO	F	mp:156-158°C	
44	2-The	MeS(O) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	mp:233-235°C	
45	3-The	MeS	NHSO <sub>2</sub> Me	mp:>250°C	
46	3-The	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	NH <sub>2</sub>	MS:287.	
47	Ph	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	mp:>280°C	2HCl
48		MeO	NH <sub>2</sub>	mp:253-254°C	1HCl
49	3-CN-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:298-299°C	
50		MeO	NH <sub>2</sub>	mp:251-252°C	
51		BnS	NH <sub>2</sub>	mp:208-210°C	
52	Ph		NH <sub>2</sub>	mp:196°C	
53	2,5-diF-Ph	OH	NH <sub>2</sub>	MS:273.	

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data	Salt
54	2,5-diF-Ph	Cl	NH <sub>2</sub>	MS:291.	
55	3-NH <sub>2</sub> -Ph	3-PnS	NH <sub>2</sub>	mp:285-288°C(dec.)	2HCl
56	3-NMe <sub>2</sub> -Ph	3-PnS	NH <sub>2</sub>	mp:243-245°C	2HCl
57	2,3-dihydro-1H-indo-1-yl	MeO	NH <sub>2</sub>	NMR:7.94(2H,brs),7.28(1H,d),6.79(2H,m),3.96(3H,s),3.59-3.55(2H,m),3.09-3.05(2H,m). mp:225-230°C(dec.)	1HCl
58	2-F-Ph	MeO	NHAc	NMR:2.20(3H,s),4.10(3H,s),7.44-7.54(2H,m),7.57-7.63(1H,m),7.66-7.73(1H,m),11.22(1H,s). mp:192-193°C	
59	2-F-Ph	MeO	NAc <sub>2</sub>	NMR:2.38(6H,s),4.14(3H,s),7.48-7.59(2H,m),7.70-7.79(2H,m). mp:137-138°C	
60	2-F-Ph	MeO	NHCOCH <sub>2</sub> O Me	NMR:3.38(3H,s),4.11(3H,s),4.21(2H,s),7.44-7.55(2H,m),7.59-7.64(1H,m),7.67-7.74(1H,m),11.04(1H,s). mp:168-169°C	
61	2-F-Ph	CHF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	NHCOCH <sub>2</sub> O Me	NMR:3.39(3H,s),4.21(2H,s),4.82(2H,dt),6.54(1H,tt),7.45-7.56(2H,m),7.61-7.67(1H,m),7.68-7.75(1H,m),11.05(1H,s). mp:108-109°C	
62	2,6-diF-Ph	MeO	NHCOCH <sub>2</sub> O Me	NMR:3.38(3H,s),4.12(3H,s),4.22(2H,s),7.47(2H,t),7.76-7.84(1H,m),11.15(1H,s). mp:181-182°C	
63	2,6-diF-Ph	MeO	NHAc	NMR:2.21(3H,s),4.11(3H,s),7.45(2H,t),7.75-7.84(1H,m),11.31(1H,s). mp:200-201°C	
64		MeO	NHCOCH <sub>2</sub> O Me	NMR:1.56-1.82(5Hm),1.90-2.00(1H,m),3.38(3H,s),3.55-3.62(1H,m),4.04(3H,s),4.05-4.10(1H,m),4.17(2H,s),4.70-4.78(1H,m),10.81(1H,s). mp:166-167°C	QV2
65	3-Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-Ph	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:>300°C	
66	pyrrol-3-yl	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:235-237°C	
67	2-aminothiazol-5-yl	MeO	NH <sub>2</sub>	mp:240-242°C(dec.)	1HCl

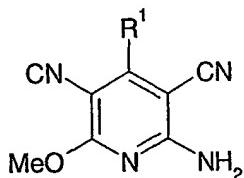
Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data	Salt
68	2-F-Ph	MeO	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>H</sub>	mp:160-161°C	
69	2-F-Ph	MeO	NHCOCF <sub>3</sub>	NMR:3.10(1H,dtd),4.13(3H,s),7.46-7.55(2H,m),7.65(1H,t d),7.68-7.75(1H,m). mp:142-145°C	
70	2-F-Ph	MeO	NHCOcPr	NMR:0.86-0.96(4H,m),1.99-2.08(1H,m),3.32(3H,s),7.43-7.58(2H,m),7.56-7.62(1H,m),7.66-7.73(1H,m),11.51(1H,s). mp:203-204°C	
71	2-F-Ph	MeO	NHCONMe <sub>2</sub>	mp:82-86°C	
72	2-F-Ph	MeO	N(COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	NMR:2.63(4H,t),2.97(4H,t),3.60(6H,s),4.15(3H,s),7.50-7.58(2H,m),7.71-7.78(2H,m). mp:140-141°C	
73	2-F-Ph	MeO	N(COEt) <sub>2</sub>	NMR:1.07(6H,t),2.69(4H,q),3.32(3H,s),7.49-7.59(2H,m),7.70-7.79(2H,m). mp:160-161°C	
74	2-F-Ph	MeO	N(CO <sub>2</sub> Ph) <sub>2</sub>	MS:509. mp:156-158°C	

&lt;表3&gt;



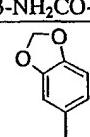
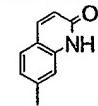
YEx	R¹	Data	salt	Syn
75	Me	mp:246-247°C		7
76	Ph	mp:297°C		7
77	2-F-Ph	mp:252-253°C		7
78	4-Me₂N-Ph	mp:>350°C	1HCl, 1H₂O	7
79	4-CO₂Me-Ph	mp:251-253°C		7
80	3-Py	mp:289-291°C(dec.)		7
81	5-CO₂H-2-The	mp:307.5-308.5°C		7
82	4-imidazolyl	mp:272-273°C(dec.)	1HCl, 1H₂O	7
83		mp:163-167°C		7
84	furan-2-yl	mp:229-230°C		7

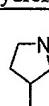
&lt;表4&gt;



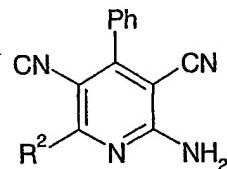
Ex	R <sup>1</sup>	Data	salt	Syn
85	2-Me-Ph	NMR: 2.17(3H,s), 3.98(3H,s), 7.24(1H, d), 7.28-7.44(3H,m), 8.02(2H,brs). mp: 266-270°C		3
86	4-Me-Ph	mp: 222-224°C		3
87	4-(HOCH <sub>2</sub> )-Ph	mp: 223-224°C		34
88	3-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-Ph	mp: >300°C	1HCl	28
89	3-(BocNHCH <sub>2</sub> )-Ph			1
90	2-MeO-Ph	mp: 266-268°C		3
91	3-MeO-Ph	mp: 261-262°C		3
92	4-MeO-Ph	mp: 272-274°C		3
93	3-EtO-Ph	mp: 177-178°C		3
94	3-PhO-Ph	mp: 161-162°C		3
95	3-(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)-Ph	mp: 181-182°C.		1
96	2-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)-Ph	mp: 185-186°C	1HCl, 0.5H <sub>2</sub> O	37
97	3-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)-Ph	mp: 161-162°C(dec.)	1HCl	37
98	2-OH-Ph	mp: 218-221°C		3
99	3-OH-Ph	mp: 285-286°C		3
100	4-OH-Ph	MS: 267.		3
101	2-NH <sub>2</sub> -Ph	mp: 100-101°C(dec.)	1HCl	20
102	3-NH <sub>2</sub> -Ph	mp: >300°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	35
103	4-NHBoc-Ph			3
104	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	mp: 256-257°C(dec.)	1HCl	1
105	3-iPrNH-Ph	mp: 238-240°C	1HCl	1
106	3-Mor-Ph	mp: 207-210°C	1HCl	1
107	4-Mor-Ph	mp: 303-304°C(dec.)		3
108	3-(pyrrolidin-1-yl)-Ph	mp: 203-205°C	1HCl	1
109	4-(pyrrolidin-1-yl)-Ph	mp: 268-269°C	1HCl	3

Ex	R <sup>1</sup>	Data	salt	Syn
110		mp:288-291°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	28
111				1
112	4-(4-methylpiperazin-1-yl)-Ph	mp:278-279°C	1HCl	3
113	3-(imidazol-1-yl)-Ph		1HCl	3
114	3-(imidazol-2-yl)-Ph	mp:238°C(dec.)	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	3
115	3-AcNH-Ph	mp:291-293°C		19
116	3-MeSO <sub>2</sub> NH-Ph	mp:259-260°C		38
117	2-NO <sub>2</sub> -Ph	mp:234-235°C		1
118	3-NO <sub>2</sub> -Ph	mp:252-253°C	1H <sub>2</sub> O	1
119	3-F-Ph	mp:246.5-247.5°C		3
120	4-F-Ph	mp:254-255°C		3
121	2-Cl-Ph	mp:218-219°C		3
122	2-Br-Ph	mp:190-193°C		3
123	3-Br-Ph	mp:257-260°C		3
124	2,3-di-F-Ph	mp:250-252°C		3
125	2,4-di-F-Ph	mp:211-212°C		3
126	2,5-diF-Ph	NMR:3.95(3H,s),7.48-7.60(3H,m),8.20(2H,brs). mp:201-202°C		3
127	2,6-di-F-Ph	NMR:4.00(3H,s),7.40(2H,t),7.68-7.78(1H,m),8.25(2H,brs). mp:226-227°C		3
128	2,3-diCl-Ph	mp:248-249°C		3
129	2-F-5-NH <sub>2</sub> -Ph	mp:>300 °C	1HCl	28
130	2-F-4-MeO-Ph	mp:220-222°C		3
131	2-F-5-MeO-Ph	mp:203-204°C		1
132	2-Cl-6-F-Ph	NMR:4.00(3H,s),7.50(1H,t),7.55(1H,d),7.69(1H,td),8.28(2H,brs). mp:210-212°C		3
133	3-Br-4-F-Ph	mp:242-243°C		3
134	4-Br-2-F-Ph	mp:226-229°C		3
135	5-Br-2-F-Ph	NMR:3.99(3H,s),7.47(1H,t),7.82-7.86(2H,m),8.36(2H,brs). mp:255-258°C		3
136	2-CF <sub>3</sub> -Ph	mp:169-170°C		3

Ex	R <sup>1</sup>	Data	salt	Syn
137	3-CF <sub>3</sub> -Ph	mp:215-216°C		3
138	4-CF <sub>3</sub> -Ph	mp:190-192°C		3
139	4-MeS-Ph	mp:200-202°C		3
140	2-MeSO <sub>2</sub> -Ph	MS:329.		3
141	3-MeSO <sub>2</sub> -Ph	mp:245-247°C		3
142	4-MeSO <sub>2</sub> -Ph	mp:232-233°C		44
143	2-CO <sub>2</sub> H-Ph	mp:247-248°C		1
144	3-CO <sub>2</sub> Na-Ph	mp:>300°C		3
145	3-NH <sub>2</sub> CO-Ph	mp:286-287°C		48
146		mp:311.5-312.5°C		3
147		mp:>300°C		3
148	H	mp:247-249°C		11
149	Et	mp:160-161°C		3
150	cHex-CH <sub>2</sub>	NMR:1.00-1.25(5H,m),1.55-1.75(6H,m),2.62(2H,d),3.94(3H,s),7.84(2H,br s). mp:139-140°C		3
151	Bn	NMR:3.93(3H,s),4.09(2H,s),7.23-7.30(3H,m),7.31-7.37(2H,m),7.95(2H,br s). mp:215-216°C		3
152	2-F-Bn	mp:194-195°C		3
153	3-NHBoc-Bn	MS:380.		3
154	3-NH <sub>2</sub> -Bn	mp:230-231°C	1HCl	28
155		mp:205-206 °C		3
156		mp:198-199°C		3
157		NMR:1.65-1.75(4H,m),2.50-2.56(4H,m),3.65(2H,brs),3.93(3H,s),7.85(2H,brs). mp:172-174°C.		6
158	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	mp:181-182°C		3
159	cPen	mp:168-170°C		6

Ex	R <sup>1</sup>	Data	salt	Syn
160	cHex	NMR: 1.15-1.40(4H,m), 1.65-1.78(2H, m), 1.80-1.90(2H,m), 1.90-2.05(2H,m), 2.90(1H,m), 3.91(3H,s), 7.83(2H,brs). mp:192-193°C		3
161	cHep	mp:211-212°C		6
162	4-NH <sub>2</sub> -cHex	mp:248-249°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	28
163	tetrahydrofuran-3-yl	mp:205-206°C		6
164		MS:334.		6
165	1-Ac-piperidin-4-yl	mp:253-254°C		19
166	2-Py	mp:244-245°C		3
167	3-Py	mp:266-267°C(dec.)	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	3
168	4-Py	mp:270-271°C(dec.)	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	3
169	pyrrol-2-yl	mp:198-199°C		3
170	indol-3-yl	mp:>300°C		3
171	indol-6-yl	mp:270-272°C	1H <sub>2</sub> O	3
172	quinolin-7-yl	NMR: 9.10(1H,dd), 8.64(1H,d), 8.26(1 H,d), 8.24(1H,s), 8.10(2H,brs), 7.78(1 H,d), 7.77(1H,d), 4.01(3H,d). mp:245-254°C(dec.)	1HCl	3
173	benzimidazol-5-yl	mp:299-300°C	1HCl	3
174	2-aminopyrimidin-4-yl	mp:80°C(dec.)	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	3
175	3-F-2-The	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 4.04(3H,s), 5.66(2H,br s), 6.97(1H,d), 7.50(1H,dd). mp:217-219°C		3
176	5-CO <sub>2</sub> H-2-The	MN:370/		3
177	5-NH <sub>2</sub> -2-The	mp:222-223°C(dec.)	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	20

&lt;表5&gt;

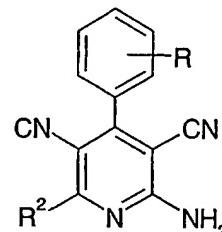


Ex	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
178	Br	mp:>300°C		9
179	EtO	mp:233-234°C		11
180	CHF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	mp:213-215°C		11
181	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	mp:208-209.5°C		11
182	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	NMR:3.32(3H,s),3.68(2H,t),4.52(2H,t),7.48-7.55(2H,m),7.55-7.60(3H,m),7.96(2H,brs). mp:187-190°C		11
183	AcO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:169-170°C		19
184	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:187-188°C		11
185	MeSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:168-170°C		44
186		mp:158-160°C	10x	14
187		mp:154-157°C	10x, 1H <sub>2</sub> O	14
188		MS:352.	10x	14
189		MS:394.	10x	14
190		MS:394.	10x	14
191		MS:444.	10x	14
192		mp:217-220°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	15
193	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O	mp:191-192°C		11
194	PhO	mp:202°C		11

QV2

Ex	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
195	2-F-PhO	mp:210-211°C		11
196	3-F-PhO	NMR:2.73(1.5H,s),2.88(1.5H,s),7.13-7.21(2H,m),7.31(1H,ddd),7.52(1H,ddd),7.55-7.63(5H,m),7.95(0.5H,s),8.00(2H,brs). mp:125-130°C		11
197	4-F-PhO	mp:218°C		11
198	2-CO <sub>2</sub> Me-PhO	mp:206-209°C		11
199	3-CO <sub>2</sub> Me-PhO	mp:268-269°C		11
200	4-CO <sub>2</sub> Me-PhO	mp:277-280°C		11
201	2-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-PhO	NMR:3.98(2H,brs),7.36-7.43(2H,m),7.49(1H,dd),7.56-7.64(5H,m),7.74(1H,d),8.00(2H,brs),8.58(3H,brs). mp:>300°C	1HCl	28
202	3-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-PhO	mp:253-257°C	1HCl	28
203	4-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-PhO	mp:303-306°C	1HCl	28
204	2-(BocNHCH <sub>2</sub> )-PhO			11
205	3-(BocNHCH <sub>2</sub> )-PhO			11
206	4-(BocNHCH <sub>2</sub> )-PhO			11
207	3-PyO	mp:242-244°C		11
208	3-PnO	NMR:5.63(2H,s),7.49-7.60(5H,m),8.02(1H,dd),8.21(2H,brs),8.64(1H,d),8.87(1H,d),9.11(1H,s). mp:174-175°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	11
209	Mor	mp:190-192°C		11
210	piperazin-1-yl	mp:260-263°C(dec.)	1HCl	11
211	imidazol-1-yl	mp:256-258°C		11
212	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	mp:196-198°C	1H <sub>2</sub> O	11
213		mp:>300°C	2HCl	15
214		mp:278-280°C		11
215	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	mp:222-224°C		11
216		MS:396.	1Ox	15
217	BnS	mp:212-213°C		11
218	3-PnS	mp:249-251°C	1HCl	11

&lt;表6&gt;



Ex	R	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
219	2-F	EtO	mp:208-209°C NMR:5.07-5.18(2H,m),7.40-7.51(2H,m),7.56-7.61(1H,m),7.62-7.69(1H,m),8.29(2H,brs).		3
220	2-F	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	mp:205-206°C		11
221	2-F	CFH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	NMR:4.66-4.64(1H,m),4.67-4.74(2H,m),4.82-4.87(1H,m),7.39-7.50(2H,m),7.53-7.59(1H,m),7.61-7.69(1H,m),8.12(2H,brs). mp:213-214°C		11
222	2-F	CF <sub>2</sub> HCF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	mp:197-198°C		11
223	2-F		mp:166-167°C		11
224	2-F		mp:193-194°C		11
225	2-F	Allyloxy	NMR:4.94(2H,d),5.32(1H,dd),5.46(1H,dd),6.10(1H,m),7.40-7.50(2H,m),7.55(1H,m),7.65(1H,m),8.10(2H,brs). mp:190-191°C		11
226	2-F		NMR:2.43-2.55(2H,m),4.44(2H,t),5.11(1H,m),5.18(1H,m),8.81-8.93(1H,m),7.36-7.48(2H,m),7.55(1H,m),7.60-7.67(1H,m),8.07(2H,brs). mp:145-149°C		11
227	2-F		mp:152-153°C		11
228	2-F		NMR:1.88(3H,s), 5.08(2H,s), 7.39-7.48(2H,m), 7.58(1H,td), 7.62-7.67(1H,m), 8.15(2H,brs). mp:211-212°C		11
229	2-F		mp:224-227°C		11

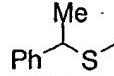
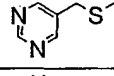
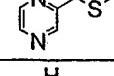
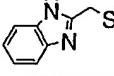
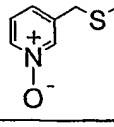
Ex	R	$R^2$	Data	salt	Syn
230	2-F	$\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$	mp:143-144°C		11
231	2-F	$\text{HO}(\text{CH}_2)_5\text{O}$	mp:122-124°C		11
232	2-F		NMR:0.35-0.42(2H,m),0.56-0.63(2H,m),1.22-1.34(1H,m),4.26(2H,d),7.38-7.50(2H,m),7.53-7.58(1H,m),7.61-7.67(1H,m),8.05(2H,brs). mp:165-166°C		11
233	2-F		mp:161-162°C		11
234	2-F		mp:228-230°C	1HCl	11
235	2-F		MS:452.		35
236	2-F		mp:165-170°C	10x, 0.5H <sub>2</sub> O	28
237	2-F		MS:442.		11
238	2-F		mp:229-230°C	1HCl, 2H <sub>2</sub> O	11
239	2-F	BnO	NMR:5.48(2H,s),7.22-7.69(9H,m),8.13(2H,brs). mp:191-193°C.		11
240	2-F	2-F-BnO	mp:186-188°C		11
241	2-F	3-F-BnO	mp:188-192°C		11
242	2-F	4-F-BnO	NMR:5.45(2H,s),7.25(2H,t),7.38-7.48(2H,m),7.53-7.73(4H,m),8.17(2H,brs). mp:199-201°C		11
243	2-F		mp:220-221°C		11
244	2-F	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	mp:192-194°C.		11

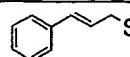
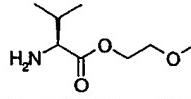
*EABD**EABD**EABD*

Ex	R	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
245	2-F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	NMR:3.74(2H,q),4.43(2H,dq),4.92(1H,t),7.27-7.68(4H,m),8.06(2H,brs). mp:199-200°C		18
246	2-F	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:155-156°C		18
247	2-F	PhO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:175-179°C		11
248	2-F	BnO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:158-159°C		11
249	2-F		mp:168-170°C	10x	14
250	2-F	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:96-100°C	1HCl	11
251	2-F		MS:428.		11
252	2-F	3-F-PhO	NMR:7.15-7.70(8H,m),8.09(2H,brs). mp:181-182°C.		11
253	2-F	2-(HOCH <sub>2</sub> )-PhO	mp:241°C		11
254	2-F	2-(BocNHCH <sub>2</sub> )-PhO	MS:460.		11
255	2-F	2-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-PhO	mp:234-236°C	1HCl	28
256	2-F	2-(Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )-PhO	mp:211-212°C	1HCl	11
257	2-F	2-(Mor-CH <sub>2</sub> )-PhO	mp:250-255°C	1HCl	11
258	2-F	2-(AcNHCH <sub>2</sub> )-PhO	mp:247-249°C		11
259	2-F	2-NH <sub>2</sub> -PhO	mp:210-212°C	1HCl	28
260	2-F	2-BocNH-PhO	MS:446.		11
261	2-F	2-CO <sub>2</sub> H-BnO	mp:223-230°C	1H <sub>2</sub> O	11
262	2-F	2-PnO	NMR:5.67(2H,s),7.02(1H,brs),7.40-7.50(2H,m),70.53-7.58(1H,m),7.62-7.75(2H,m),7.77(1H,d),8.00-8.60(3H,m),8.77(1H,d). mp:171-172°C		11
263	2-F	3-PnO	NMR:5.61(2H,s),7.39-7.67(4H,m),7.94-7.98(1H,m),8.19(1H,brs),8.57(1H,d),8.84(1H,d),9.08(1H,s). mp:198-199°C	1HCl	11
264	2-F	4-PnO	NMR:5.73(2H,s),7.42-7.47(2H,m),7.58(1H,dt),7.63-7.70(1H,m),7.98(2H,d),8.19(2H,brs),8.90(2H,d). mp:238-240°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	11
265	2-F	6-Me-3-PnO	mp:145-146°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	11

-QV2

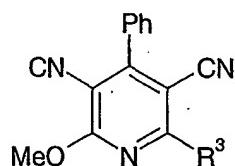
Ex	R	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
266	2-F		NMR: 5.41(1H,d), 5.45(1H,d), 7.38-7.52(4H,m), 7.56(1H,dt), 7.61-7.68(1H,m), 8.20-8.24(1H,m), 8.25(2H,brs). mp: 155-156°C		11
267	2-F	H <sub>2</sub> N	NMR: 7.28-7.64(8H,m). mp: >300°C		18
268	2-F	MeHN	NMR: 2.61(3H,s), 7.35-7.63(7H,m). mp: 231-233°C		18
269	2-F	Me <sub>2</sub> N	NMR: 3.24(6H,s), 7.35-7.63(6H,m). mp: 232-233°C		18
270	2-F	BnHN	NMR: 4.00-4.64(2H,m), 7.22-7.62(11H,m), 8.16(1H,t). mp: 198-200°C		11
271	2-F		NMR: 3.23(3H,s), 4.95(2H,dd), 7.27-7.62(11H,m). mp: 136-137°C		11
272	2-F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HN	mp: 208-211°C		11
273	2-F		MS: 397.	10x	15
274	2-F		mp: 206-212°C	1HCl	11
275	2-F	MeS(O)	MS: 285.		17
276	2-F	allyl-S	mp: 198-199°C		11
277	2-F		mp: 180-182°C		11
278	2-F	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	mp: 185-187°C		11
279	2-F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	mp: 201-202°C		11
280	2-F	cHex-CH <sub>2</sub> S	mp: 191-192°C		11
281	2-F	PhS	NMR: 7.41-7.69(9H,m), 7.91(2H,brs). mp: 209-210°C		11
282	2-F	3-F-PhS	mp: 193-195°C		11
283	2-F	2,6-diMe-PhS	mp: 207-208°C		11
284	2-F	BnS	mp: 191-192°C		11
285	2-F	BnS(O)	mp: 186-187°C		17
286	2-F	BnS(O) <sub>2</sub>	mp: 204-206°C		44
287	2-F	2-F-BnS	mp: 174-175°C		11
288	2-F	4-Cl-BnS	mp: 195-199°C		11
289	2-F	2-NO <sub>2</sub> -BnS	mp: 252-254°C		11

Ex	R	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
290	2-F	2-NH <sub>2</sub> -BnS	mp:150-155°C	1HCl	20
291	2-F	2-CO <sub>2</sub> H-BnS	mp:227-231°C		11
292	2-F		mp:177-179°C		11
293	2-F	Ph <sub>2</sub> CHS	mp:107-115°C		11
294	2-F	2-PnS	mp:160-164°C	1HCl	11
295	2-F	3-PnS	mp:224-225°C		11
296	2-F	4-PnS	mp:213-215°C	1HCl, 0.5H <sub>2</sub> O	11
297	2-F	5-Br-3-PnS	mp:224-227°C	1HCl	11
298	2-F	4-CF <sub>3</sub> -3-PnS	mp:213-214°C	1HCl	11
299	2-F	2-Me-3-PnS	mp:279-281°C	1HCl	11
300	2-F	5-Me-3-PnS	mp:218-220°C	1HCl, 0.5H <sub>2</sub> O	11
301	2-F	6-Me-3-PnS	mp:276-277°C	1HCl	11
302	2-F	2-OH-3-PnS	mp:215-219°C	0.5H <sub>2</sub> O	11
303	2-F	2-OMe-3-PnS	mp:152-154°C	1HCl	11
304	2-F	6-OMe-3-PnS	mp:176-178°C	1HCl	11
305	2-F	5-CO <sub>2</sub> H-3-PnS	mp:180-190°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	11
306	2-F	(naphthalen-1-yl)CH <sub>2</sub> S	mp:244-246°C		11
307	2-F	(naphthalen-2-yl)CH <sub>2</sub> S	mp:182-184°C		11
308	2-F		mp:215-216°C	1HCl	11
309	2-F		mp:172-174°C		11
310	2-F		mp:246-274°C	1HCl	11
311	2-F	(quinolin-3-yl)CH <sub>2</sub> S	mp:240°C(dec.)	1HCl	11
312	2-F	furan-2-yl-CH <sub>2</sub> S	mp:160-164°C		11
313	2-F	2-The-CH <sub>2</sub> S	mp:161-162°C		11
314	2-F		NMR:4.41(1H,d),4.48(1H,d),7.43-7.70(6H,m),8.11(1H,d),8.40(2H,brs),8.52(1H,s). mp:271-272°C		11
315	2-F	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	mp:249-250°C		11
316	2-F	2-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	mp:239-240°C	1HCl	11

Ex	R	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
317	2-F	3-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	mp:254-256°C	1HCl, 1EtO H	11
318	2-F		mp:189-190°C		11
319	2-F	6-OH-3-PnS	mp:252-254°C		53
320	2-F	6-Cl-3-PnS	mp:260-262°C		54
321	2,5- diF	BnS	mp:164-165°C		11
322	2,5- diF	3-PnS	mp:244-245°C	1HCl	11
323	2,5- diF	2-Me-3-PnS	mp:296-297°C	1HCl	11
324	2,6- diF	HO	MS:273.		53
325	2,6- diF	Cl	MN:289.		54
326	2,6- diF	BnS	mp:115-116°C		11
327	2,6- diF	3-PnO	NMR:5.61(2H,s),7.38-7.42(2H,m),7.71-7.78(1H,m),7.92-7.96(1H,m),7.99(1H,dd),8.40(2H,brs),8.55(1H,d),8.85(1H,d). mp:229-230°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	11
328	2,6- diF	3-PnS	mp:123-124°C	1HCl	11
329	3-MeO	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:184-185°C		46
330	3-MeO		mp:130-132°C	1HCl	14
331	3-NH <sub>2</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:153-156°C	1HCl	35
332	3-NH <sub>2</sub>	2-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )-PhO	NMR:3.95-4.05(m,2H,),7.23-7.35(m,3H,),7.36-7.42(m,2H,),7.50(dd,1H,),7.56(dd,1H,),7.72(d,1H,),8.01(brs,2H,),8.53(brs,3H.). mp:232-237°C(dec.)	2HCl, 0.5Et OH	28
333	3-NH <sub>2</sub>	2-(BocNHCH <sub>2</sub> )-PhO	MS:457.		35
334	3-NH <sub>2</sub>	BnS	mp:240-242°C	1HCl	55
335	4- NHB oc	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	MS:396.		46
336	4-NH <sub>2</sub>	EtO	mp:299-300°C	1HCl	20

Ex	R	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
337	4-NH <sub>2</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:177-180°C	1HCl	28
338	4-NH <sub>2</sub>	BnS	mp:242-243°C	1HCl	20
339	3-iPrN H	HO	MS:294.		53
340	3-iPrN H	Cl	MS:312.		54
341	3-iPrN H	3-PnO	mp:163-165°C	2HCl, 1.5H <sub>2</sub> O	11
342	3-Mor	HO	MS:322.		53
343	3-Mor	Cl	MS:340.		54
344	3-Mor	BnS	mp:218-220°C	1HCl	11
345	3-Mor	3-PnS	mp:216°C(dec.)	1Ox	11
346	3- 	BnS	mp:212-216°C		50
347	3-NO <sub>2</sub>	Cl	MN:298.		9
348	3-NO <sub>2</sub>	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:195-197°C		18
349	3-NO <sub>2</sub>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	NMR:3.72-3.77(2H,m),4.44(2H,q),4.91(1H,t),7.87-7.93(1H,m),7.99-8.20(3H,m),8.41-8.46(2H,m).		18
350	3-NO <sub>2</sub>	2-(BocNHCH <sub>2</sub> )-PhO			11
351	3-NO <sub>2</sub>	BnS	mp:124-126°C		11
352	3-NO <sub>2</sub>	3-PnS	mp:250-253°C	1HCl	11
353	4-CO <sub>2</sub> M e	HO	MS:293.		53
354	4-CO <sub>2</sub> M e	Cl	MS:313.		54
355	4-CO <sub>2</sub> M e	BnS			11
356	4-CO <sub>2</sub> H	BnS	MS:387.		29

&lt;表7&gt;

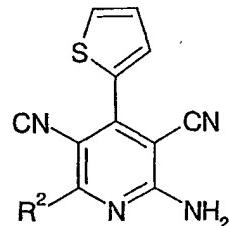


Ex	R <sup>3</sup>	Data	salt	Syn
357	Cl	MS:270.		24
358	OMe	mp:157-159°C		11
359	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	mp:135-137°C		11
360	NHMe	mp:216-218°C		11
361	NMe <sub>2</sub>	mp:179-180°C		11
362	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	NMR:3.53-3.63(4H,m),3.99(3H,s),4.80(1H,t),7.48-7.59(5H,m),8.04(1H,t). mp:153-155°C		11
363	NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	NMR:3.69(3H,s),3.94(3H,s),4.18(3H,s),7.53-7.61(5H,m),8.61(1H,brs). mp:140-141°C		11
364	NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	mp:238-240°C		29
365	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc	MS:394.		11
366	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	mp:236-238°C	1HCl	28
367	Mor	mp:166-167°C		11
368		mp:220-222°C	1HCl	28
369				11
370	imidazol-1-yl	mp:170°C(dec.)		11
371	SMe	mp:168-170°C		11

QV2

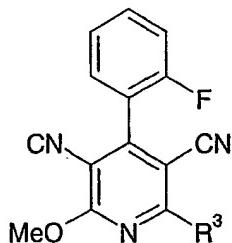
QV2

&lt;表8&gt;



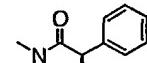
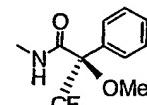
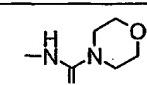
Ex	R <sup>2</sup>	Data	salt	Syn
372	Cl	mp:301°C		9
373	Br	mp:312°C		9
374	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	mp:218-219°C		11
375		mp:170-175°C	10x	15
376	2-(BocNHCH <sub>2</sub> )PhO	MS:448.		11
377	2-(NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )PhO	mp:>300°C	1HCl	28
378	BnO	NMR:5.46(2H,s),7.28(1H,t),7.34-7.46(3H,m),7.48-7.53(2H,m),7.56(1H,d),7.94(1H,d),8.02(2H,brs). mp:186-187°C		11
379	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	mp:218-219°C		11
380	allyl-S	mp:160-161°C		11
381	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S	NMR:3.34(2H,t),3.66(2H,t),5.00(1H,brs),7.25-7.33(1H,m),7.53-7.58(1H,m),7.90-8.00(1H,m),8.04(2H,brs). mp:146-147°C		11
382		mp:120-122°C	10x	15
383	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> S	mp:165-167°C		11
384	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> S	mp:225-228°C		29
385	4-Cl-PhS	mp:264-265°C		11
386	BnS	NMR:4.50(2H,s),7.24-7.36(4H,m),7.48-7.53(2H,m),7.56(1H,d),7.87(1H,d),8.16(2H,brs). mp:208-209°C		11
387	MeS(O)	mp:234-236°C		17

&lt;表9&gt;



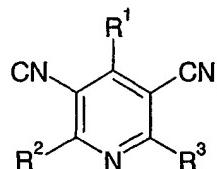
Ex	R <sup>3</sup>	Data	salt	Syn
388	H	mp:138-139°C		26
389	Cl	MS:288.		27
390	Br	MS:332.		27
391	NHMe	mp:211-212°C NMR:2.97(3H,s),4.05(3H,s),7.36-7.68(4H,m),8.26(1H,s).		11
392	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	mp:188-189°C		68
393	NHiPr	mp:169-170°C		68
394	NHallyl	mp:176-177°C		11
395	NHPh	mp:237-238°C		11
396	NHBn	mp:183-184°C		11
397	NHCOCH <sub>2</sub> OAc	NMR:2.12(3H,s),4.11(3H,s),4.90(2H,s),7.45-7.54(2H,m),7.60(1H,td),7.67-7.74(1H,m),11.42(1H,s). mp:151-153°C		70
398	NHCOCH <sub>2</sub> OPh	NMR:4.12(3H,s),4.96(2H,s),6.94-7.00(3H,m),7.27-7.33(2H,m),7.44-7.55(2H,m),7.58-7.64(1H,m),7.67-7.76(1H,m),11.37(1H,s). mp:205-206°C		70
399	NHCOCH <sub>2</sub> OBn	NMR:4.10(3H,s),4.32(2H,s),4.62(2H,s),7.30-7.40(5H,m),7.45-7.54(2H,m),7.61(1H,td),7.68-7.74(1H,m),11.09(1H,s). mp:164-166°C		70
400	NHCOCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	NMR:2.88(6H,s),4.13(3H,s),4.42(2H,s),7.43-7.57(2H,m),7.60-7.66(1H,m),7.68-7.76(1H,m),10.08(1H,brs),11.95(1H,brs). MS:354.	1HCl	70
401	NHCOEt	NMR:1.09(3H,t),2.49-2.53(2H,m),4.10(3H,s),7.44-7.54(2H,m),7.57-7.63(1H,m),7.66-7.73(1H,m),11.18(1H,s). mp:168-169°C		70

Ex	R <sup>3</sup>	Data	salt	Syn
402	NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	NMR:2.78-2.84(2H,m),2.89-2.95(2H,m),4.09(3H,s),7.16-7.22(1H,m),7.25-7.30(5H,m),7.44-7.55(2H,m),7.57-7.63(1H,m),7.66-7.74(1H,m),11.24(1H,s). mp:183-184°C		70
403	NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (3-Py)	NMR:2.94-3.12(2H,m),3.09-3.16(2H,m),4.09(3H,s),7.44-7.54(2H,m),7.55-7.63(1H,m),7.66-7.73(1H,m),7.92(1H,dd),8.45(1H,d),8.73(1H,d),8.84(1H,s),11.38(1H, d). MS:402.		70
404	NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NMR:2.74(2H,t),3.24(3H,s),3.63(2H,t),4.11(3H,s),7.44-7.51(2H,m),7.60(1H,td),7.66-7.72(1H,m),11.24(1H,s). mp:115-116°C		70
405	NHCOiPr	NMR:1.13(6H,dd),2.74-2.84(1H,m),4.11(3H, m),7.44-7.53(2H,m),7.57-7.62(1H,m),7.66-7.73(1H,m),11.18(1H, m). mp:193-194°C		70
406	NHCOtBu	NMR:1.26(9H,s),4.13(3H,s),7.45-7.53(2H, m),7.64(1H,td),7.67-7.73(1H,m),10.72(1H,s). mp:162-164°C		70
407	NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Me	NMR:0.87(3H,t),1.30(2H,t),1.31(2H,t),1.61(2H,brq),2.48(2H,q),4.11(3H,s),7.44-7.54(2H, m),7.60(1H,td),7.67-7.73(1H,m),11.19(1H,s). mp:139-141°C		70
408	NHCOcHex	mp:200-203°C		70
409	NHBz	mp:209-210°C		70
410	NHCO(1-naphthyl)	NMR:4.00(3H,s),7.48-7.57(3H,m),7.60-7.75(4H,m),7.88(1H,d),8.04-8.07(1H,m),8.17(1H, d),8.31-8.37(1H,m),11.95(1H,s). mp:213-215°C		70
411	NHCO(2-naphthyl)	NMR:4.13(3H,s),7.47-7.56(2H,m),7.64-7.75(4H,m),8.05(1H,d),8.08(2H,q),8.12(1H,d),8.71(1H,s),11.86(1H,s). mp:227-230°C		70
412	NHCO(2-Py)	NMR:4.15(3H,s),7.46-7.58(2H,m),7.64-7.81(3H,m),8.13-8.18(1H,m),8.23(1H,d),8.80(1H, dd),11.46(1H,s). mp:219-220°C		70
413	NHCO(3-Py)	MS:374.	1HCl, 0.5H <sub>2</sub> O	70

Ex	R <sup>3</sup>	Data	salt	Syn
414	NHCO(2-The)	NMR:4.15(3H,s),7.29(1H,t),7.46-7.55(2H,m),7.65(1H,td),7.68-7.74(1H,m),8.02(1H,d),8.16(1H,d),11.74(1H,s). mp:208-209°C		70
415	NHCO(1-furyl)	NMR:4.13(3H,s),6.77(1H,dd),7.46-7.55(2H,m),7.60(1H,d),7.65(1H,td),7.68-7.74(1H,m),8.05(1H,d),8.16(1H,d),11.60(1H,s). mp:222-223°C		70
416	NHCOC <sub>2</sub> Ph	NMR:11.45(1H,s),7.72-7.23(9H,m),4.10(3H,s),7.85(2H,s). mp:206-208°C		70
417		NMR:1.41(3H,dd),4.00-4.08(1H,m),4.09(3H,s),7.21-7.27(1H,m),7.29-7.62(7H,m),7.68-7.73(1H,m),11.38(1H,d). MS:401.		70
418		NMR:3.64(3H,s),4.09(3H,d),7.45-7.56(5H,m),7.60-7.75(4H,m),11.56(1H,d). MS:485.		70
419	NHCONHMe	mp:325-328°C		71
420	NHCONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	NMR:3.42(2H,q),3.51(2H,q),4.11(3H,s),4.84(1H,t),7.43-7.52(2H,m),7.58(1H,td),7.65-7.72(1H,m),7.89(1H,brt),9.79(1H,brs). mp:140-144°C		71
421		mp:193-197°C		71
422	NHCOCO <sub>2</sub> Me	NMR:3.87(3H,s),4.08(3H,s),7.43-7.56(2H,m),7.62-7.67(1H,m),7.68-7.75(1H,m),12.09(1H,s). MS:355.		70
423	N(Me)Ac	MS:325.		70
424	N(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	mp:137-139°C		72
425	NBz <sub>2</sub>	mp:223-242°C		73



&lt;表10&gt;



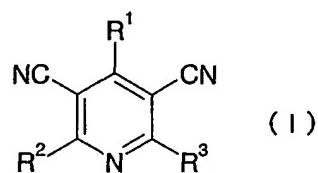
Ex	R¹	R²	R³	Data	salt	Syn
426	H	PhO	NH₂	mp:235-237°C		11
427	H	3-PnS	NH₂	mp:255-258°C	1HCl	11
428	2-The	MeO	Cl	mp:158-159°C		24
429	2-The	MeO	OH	mp:245-247°C		23
430	2-The	MeO	Br	mp:178-180°C		24
431	3-The		NH₂	MS:386.	10x	15
432	3-The	H₂N(CH₂)₂O	NH₂	mp:>300°C	1HCl, 1H₂O	1
433	3-The		NH₂	mp:209-211°C		15
434	Bn	HO	NH₂	mp:314-315°C		53
435	Bn	Cl	NH₂	MS:269.		54
436	Bn	3-PnO	NH₂	NMR:4.08(2H,s),5.54(2H,s),7.23-7.30(3H,m),7.32-7.36(2H,m),7.88(1H,d d),8.10(2H,brs),8.45(1H,d),8.80(1H,d),8.99(1H,s). mp:204-205°C	1HCl, 1H₂O	11
437	Bn	BnS	NH₂	NMR:4.06(2H,s),4.49(2H,s),7.20-7.37(8H,m),7.46-7.51(2H,m),8.10(2H,br s). mp:188-189°C		11
438	Bn	3-PnS	NH₂	NMR:4.04(2H,s),5.56(2H,s),7.18-7.29(3H,m),7.30-7.36(2H,m),7.88(1H,d d),8.32(2H,brs),8.61(1H,d),8.72(1H,d),9.12(1H,s). mp:259-260°C	1HCl	11
439	cHex	HO(CH₂)₂O	NH₂	MS:287.		46
440	cHex		NH₂	mp:180-183°C	10x	14

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Data	salt	Syn
441	cHex-CH <sub>2</sub>	HO	NH <sub>2</sub>	mp:314-315°C		53
442	cHex-CH <sub>2</sub>	Cl	NH <sub>2</sub>	MS:275.		54
443	cHex-CH <sub>2</sub>	3-PnO	NH <sub>2</sub>	mp:238-238°C	1HCl, 1H <sub>2</sub> O	11
444	cHex-CH <sub>2</sub>	3-PnS	NH <sub>2</sub>	NMR:1.01-1.17(5H,m),1. 58-.65(6H,m),2.58(2H,d), 4.54(2H,s),7.85(1H,dd),8. 11(2H,brs),8.56(1H,d),8. 70(1H,d),9.08(1H,s). mp:195-196°C	1HCl	11
445		HO	NH <sub>2</sub>	MS:245.		53
446		Cl	NH <sub>2</sub>	MS:263.		54
447		HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	NH <sub>2</sub>	MS:289.		46
448		BnS	NH <sub>2</sub>	NMR:1.50-1.75(6H,m),3. 47-3.53(1H,m),4.03(1H, d),4.45(2H,s),4.53(1H,d d),7.22-7.34(3H,m),7.48 (2H,d),8.05(2H,brs). mp:181-182°C		11

Q V<sub>2</sub> &  
 R<sup>2</sup> H  
 Et<sup>2</sup>BD

## 請求の範囲

1. 一般式(I)で示されるいづれかの3,5-ジシアノピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。



(式中、

$\text{R}^1$ は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、又は、置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環を表し、

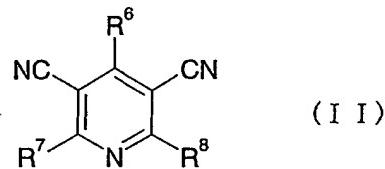
$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ は、同一又は異なって、-O- $\text{R}^4$ 、-S(O)<sub>n</sub>- $\text{R}^4$ 、-N(- $\text{R}^4$ )- $\text{R}^5$ 、-NHCO- $\text{R}^5$ 、-NHS(O)<sub>n</sub>- $\text{R}^5$ 、-NHCON(- $\text{R}^4$ )- $\text{R}^5$ 、-N(CO- $\text{R}^5$ )<sub>2</sub>、ハロゲン原子又は置換基を有していてもよいヘテロアリールを表し、

$\text{R}^4$ は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、又は、置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環を表し、

$\text{R}^5$ は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、シクロアルキル、-低級アルキル-O-低級アルキル、-低級アルキル-O-アリール、-低級アルキル-アリール基、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、或いは、 $\text{R}^4$ と $\text{R}^5$ は隣接するN原子と一体となって、5乃至6員飽和ヘテロ環またはヘテロアリール環を形成してもよい。

nは、0、1又は2を表す。)

2. 請求項1記載の一般式(I)で示されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする膀胱平滑筋弛緩剤。
3. 請求項1記載の一般式(I)で示されるいずれかの化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする頻尿、尿失禁治療剤。
4. 一般式(II)で示される3,5-ジシアノピリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中、

$R^6$ は、フェニル、2-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-アミノフェニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル、キノリン-7-イル、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、チオフェン-2-イル又はチオフェン-3-イルを表し、

$R^7$ 、 $R^8$ は、同一又は異なって、-O-R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>m</sub>-R<sup>9</sup>、-N(-R<sup>9</sup>)-R<sup>10</sup>、-NHCO-R<sup>10</sup>、-NHS(O)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>、-NHCON(-R<sup>9</sup>)-R<sup>10</sup>、-N(CO-R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、ハロゲン原子又は置換基を有していてもよいヘテロアリールを表し、

$R^9$ は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、又は、置換基を有していてもよい5乃至6員飽和ヘテロ環を表し、

$R^{10}$ は、H、置換基を有していてもよい低級アルキル、シクロアルキル、-低級アルキル-O-低級アルキル、-低級アルキル-O-アリール、-低級アルキル-アリール基、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表す。或いは、 $R^9$ と $R^{10}$ は隣接するN原子と一体となって、5乃至6員飽和ヘテロ環またはヘ

テロアリール環を形成してもよい。

mは、0、1又は2を表す。

但し、

$R^6$ がフェニルのとき、

$R^7$ はメトキシ、2-(2-アミノ-3-フェニルプロピオニルオキシ)エトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-アミノメチルフェノキシ又はピリジン-3-イルメチルオキシであり；

$R^6$ がフェニルであり、 $R^7$ がメトキシのとき、 $R^8$ は2-ヒドロキシエチルアミノ又はメトキシカルボニルメチルアミノであり；

$R^6$ がフェニル、2-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル又は4-アミノフェニルであり、 $R^7$ が-S-R<sup>9</sup>でかつR<sup>9</sup>がN-オキシドピリジニルメチルでないとき、

$R^8$ はNH<sub>2</sub>を除き；

$R^6$ がベンジルのとき、

2-アミノ-4-ベンジル-6-エトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリルを除き；

$R^6$ がチオフェン-2-イルのとき、

$R^7$ はメトキシ又は2-ヒドロキシエチルスルファニルであり；

$R^6$ がチオフェン-3-イルのとき、

2-アミノ-6-スルファニル-4-(チオフェン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリルを除く。)

5. 請求項4記載の化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩のうち、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-アミノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

2-[(6-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニルピリジン-2-イル)オキシ]エチル (S)-2-アミノ-3-フェニルプロパノアート、

2-アミノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボ

ニトリル、

2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、  
2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-6-メトキシピリジン-3,5-ジカルボニトリル、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリジン-2-イル]アセトアミド、

N-[3,5-ジシアノ-6-メトキシ-4-(テトラヒドロピラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド若しくは

N-[3,5-ジシアノ-6-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-2-メトキシアセトアミド、

又はそれらの製薬学的に許容される塩。

6. 請求項4又は5記載のいずれかの化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。
7. 請求項4又は5記載のいずれかの化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。
8. 請求項4又は5記載のいずれかの化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする膀胱平滑筋弛緩剤。
9. 請求項4又は5記載のいずれかの化合物又はそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする頻尿、尿失禁治療剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/06136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> C07D213/85, 401/04, 10, 12, 405/04, 12, 417/04, 409/04, A61K31/44, 4409, 443, 4436, 4439, 4709, 196, 506, 5377, 4549, 4427, 497, A61P13/06, 10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D213/00-85, 401/00-12, 405/00-12, 417/00-04, 409/00-04, A61K31/00-5377		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/31059 A1 (Abbott Laboratories), 24 June, 1999 (24.06.99), Full text & US 6265417 B1 & EP 1040097 A1	1-9
A	US 5716971 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 February, 1998 (10.02.98), Full text & JP 7-309837 A2 & EP 623597 A1	1-9
A	WO 97/48682 A1 (American Home Products Corp.) 24 December, 1997 (24.12.97) Full text & JP 2000-512655 A & EP 906282 A1	1-9
A	US 3629270 A (Merck, E., A.-G.) 21 December, 1971 (21.12.71) Full text & JP 48-24729 B4 & GB 1240422 A	4-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 19 September, 2001 (19.09.01)		Date of mailing of the international search report 09 October, 2001 (09.10.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））  
Int. Cl. 7 C07D213/85, 401/04, 10, 12, 405/04, 12, 417/04, 409/04, A61K31/44, 4409, 443, 4436, 4439, 4709, 196, 506, 5377, 4549, 4427, 497, A61P13/06, 10

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））  
Int. Cl. 7 C07D213/00-85, 401/00-12, 405/00-12, 417/00-04, 409/00-04, A61K31/00-5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）  
REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/31059 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 24. 6月. 1999 (24. 06. 99) 全文献を参照。 & US 6265417 B1 & EP 1040097 A1	1-9
A	US 5716971 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 10. 2月. 1998 (10. 02. 98) 全文献を参照。 & JP 7-309837 A2 & EP 623597 A1	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当事者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 19. 09. 01	国際調査報告の発送日 09.10.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	WO 97/48682 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.) 24.12月.1997 (24.12.97) 全文献を参照。 & JP 2000-512655 A & EP 906282 A1	1-9
A	US 3629270 A (MERCK, E., A.-G.) 21.12月.1971 (21.12.71) 全文献を参照。 & JP 48-24729 B4 & GB 1240422 A	4-6